



UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE  
Patent and Trademark Office  
Address: ASSISTANT COMMISSIONER FOR PATENTS  
Washington, D.C. 20231

09/554772

U.S. APPLICATION NO.

PETIT

FIRST NAMED APPLICANT

ATTY. DOCKET NO.

BIERMAN MUSERLIAN AND LUCAS  
600 THIRD AVENUE  
NEW YORK NY 10016

5071

INTERNATIONAL APPLICATION NO.

PL 1/7/98 02436

I.A. FILING DATE

PRIORITY DATE

11/16/98

11/17/97

DATE MAILED: 06/20/00

**NOTIFICATION OF ACCEPTANCE OF APPLICATION UNDER 35 U.S.C. 371  
AND 37 CFR 1.494 OR 1.495**

1. The applicant is hereby advised that the United States Patent and Trademark Office in its capacity as ☐ a Designated Office (37 CFR 1.494), ☒ an Elected Office (37 CFR 1.495), has determined that the above identified international application has met the requirements of 35 U.S.C. 371, and is **ACCEPTED** for national patentability examination in the United States Patent and Trademark Office.

2. The United States Application Number assigned to the application is shown above and the relevant dates are:

16 May 00  
35 U.S.C. 107(e) DATE

16 May 00  
DATE OF RECEIPT OF  
35 U.S.C. 371 REQUIREMENTS

A Filing Receipt (PTO-103X) will be issued for the present application in due course. **THE DATE APPEARING ON THE FILING RECEIPT AS THE "FILING DATE" IS THE DATE ON WHICH THE LAST OF THE 35 U.S.C. 371(C) REQUIREMENTS HAS BEEN RECEIVED IN THE OFFICE. THIS DATE IS SHOWN ABOVE.** The filing date of the above identified application is the international filing date of the international application (Article 11(3) and 35 U.S.C. 363). Once the Filing Receipt has been received, send all correspondence to the Group Art Unit designated thereon.

3. ☐ A request for immediate examination under 35 U.S.C. 371(f) was received on \_\_\_\_\_ and the application will be examined in turn.

4. The following items have been received:

☒ U.S. Basic National Fee.

☒ Copy of the international application in:

☒ a non-English language.

☐ English.

☒ Translation of the international application into English.

☒ Oath or Declaration of inventor(s) for DO/EO/US.

☐ Copy of Article 19 amendments. ☐ Translation of Article 19 amendments into English.

The Article 19 amendments ☐ have ☐ have not been entered.

☐ The International Preliminary Examination Report in English and its translation.

☐ Translation of Annexes to the International Preliminary Examination Report (IPER).

The Annexes ☐ have ☐ have not been entered.

☒ Preliminary amendment(s) filed 16 May 00 and \_\_\_\_\_.

☐ Information Disclosure Statement(s) filed \_\_\_\_\_ and \_\_\_\_\_.

☒ Assignment document.

☐ Power of Attorney and/or Change of Address.

☐ Substitute specification filed \_\_\_\_\_.

☐ Verified Statement Claiming Small Entity Status.

☒ Priority Document.

☒ Copy of the International Search Report ☒ and copies of the references cited therein.

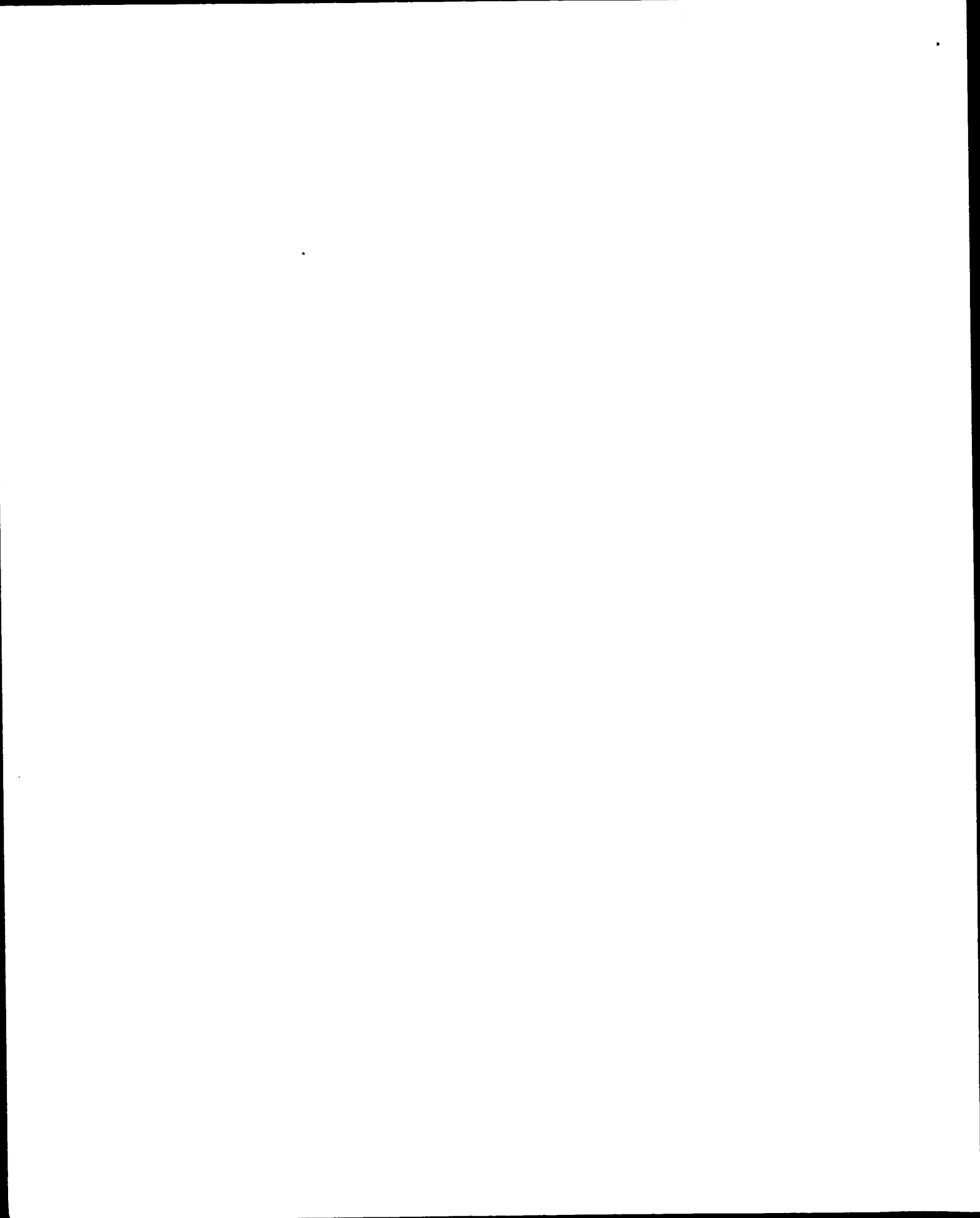
☐ Other:

Applicant is reminded that any communication to the United States Patent and Trademark Office must be mailed to the address given in the heading and include the U.S. application no. shown above. (37 CFR 1.5)

FORM PCT/DO/EO/903 (December 1997)

Telephone: 703

Patricia Booker  
National Stage Processing  
Patent Specialist  
(703) 305-3736



## TRAITÉ DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS

PCT

## NOTIFICATION D'ELECTION

(règle 61.2 du PCT)

Expéditeur: le BUREAU INTERNATIONAL

Destinataire:

United States Patent and Trademark  
Office  
(Box PCT)  
Crystal Plaza 2  
Washington, DC 20231  
ÉTATS-UNIS D'AMÉRIQUE

en sa qualité d'office élu

<b>Date d'expédition</b> (jour/mois/année) 10 juillet 1999 (10.07.99)	
<b>Demande internationale no</b> PCT/FR98/02436	<b>Référence du dossier du déposant ou du mandataire</b> 2478/PCT
<b>Date du dépôt international</b> (jour/mois/année) 16 novembre 1998 (16.11.98)	<b>Date de priorité</b> (jour/mois/année) 17 novembre 1997 (17.11.97)
<b>Déposant</b> PETIT, Francis etc	

1. L'office désigné est avisé de son élection qui a été faite:



dans la demande d'examen préliminaire international présentée à l'administration chargée de l'examen préliminaire international le:

10 mai 1999 (10.05.99)



dans une déclaration visant une élection ultérieure déposée auprès du Bureau international le:

2. L'élection



a été faite



n'a pas été faite

avant l'expiration d'un délai de 19 mois à compter de la date de priorité ou, lorsque la règle 32 s'applique, dans le délai visé à la règle 32.2b).

Bureau international de l'OMPI  
34, chemin des Colombettes  
1211 Genève 20, Suisse

no de télécopieur: (41-22) 740.14.35

Fonctionnaire autorisé

D. Barmes

no de téléphone: (41-22) 338.83.38



**PCT**ORGANISATION MONDIALE DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE  
Bureau international

## DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

<b>(51) Classification internationale des brevets <sup>6</sup> :</b> <b>A61K 31/70</b>	<b>A1</b>	<b>(11) Numéro de publication internationale:</b> <b>WO 99/25365</b> <b>(43) Date de publication internationale:</b> 27 mai 1999 (27.05.99)
<b>(21) Numéro de la demande internationale:</b> PCT/FR98/02436 <b>(22) Date de dépôt international:</b> 16 novembre 1998 (16.11.98) <b>(30) Données relatives à la priorité:</b> 97/14358 ✓ 17 novembre 1997 (17.11.97) FR <b>(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US):</b> HOECHST MARION ROUSSEL [FR/FR]; 1, terrasse Bellini, F-92800 Puteaux (FR).		<b>(81) Etats désignés:</b> AL, AU, BA, BB, BG, BR, CA, CN, CU, CZ, EE, GD, GE, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KP, KR, LC, LK, LR, LT, LV, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, SL, TR, TT, UA, US, UZ, VN, YU, brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
<b>(72) Inventeurs; et</b> <b>(75) Inventeurs/Déposants (US seulement):</b> PETIT, Francis [FR/FR]; 111, rue Jules Ferry, F-92700 Colombes (FR). VACHERON, Françoise [FR/FR]; 54, avenue Jean Jaurès, F-75019 Paris (FR). <b>(74) Mandataire:</b> TONNELIER, Marie-José; Hoechst Marion Roussel, 102, route de Noisy, F-93235 Romainville Cedex (FR).		<b>Publiée</b> <i>Avec rapport de recherche internationale.</i> <i>Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues.</i>
<b>(54) Title:</b> USE OF KETOLIDES FOR PREPARING ARTERIAL THROMBOTIC COMPLICATIONS RELATED TO ATHEROSCLEROSIS <b>(54) Titre:</b> UTILISATION DES KETOLIDES POUR PREVENIR LES COMPLICATIONS THROMBOTIQUES ARTERIELLES LIEES A L'ATHEROSCLEROSE <b>(57) Abstract</b> The invention concerns a novel therapeutic application of ketolides for preparing pharmaceutical compositions for preventing arterial thrombotic complications related to atherosclerosis. <b>(57) Abrégé</b>		
L'invention a pour objet une nouvelle application thérapeutique des kétolides. L'invention a pour objet l'utilisation des kétolides pour la préparation de compositions pharmaceutiques destinées à prévenir les complications thrombotiques artérielles liées à l'athérosclérose.		

# **UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION**

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave de Macédoine	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce			TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	ML	Mali	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MN	Mongolie	UA	Ukraine
BR	Brésil	IL	Israël	MR	Mauritanie	UG	Ouganda
BY	Bélarus	IS	Islande	MW	Malawi	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	MX	Mexique	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NE	Niger	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NL	Pays-Bas	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NO	Norvège	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	NZ	Nouvelle-Zélande		
CM	Cameroun			PL	Pologne		
CN	Chine	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CU	Cuba	KZ	Kazakstan	RO	Roumanie		
CZ	République tchèque	LC	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
DE	Allemagne	LI	Liechtenstein	SD	Soudan		
DK	Danemark	LK	Sri Lanka	SE	Suède		
EE	Estonie	LR	Libéria	SG	Singapour		

## UTILISATION DES KETOLIDES POUR PREVENIR LES COMPLICATIONS THROMBOTIQUES ARTERIELLES LIEES A L'ATHEROSCLEROSE

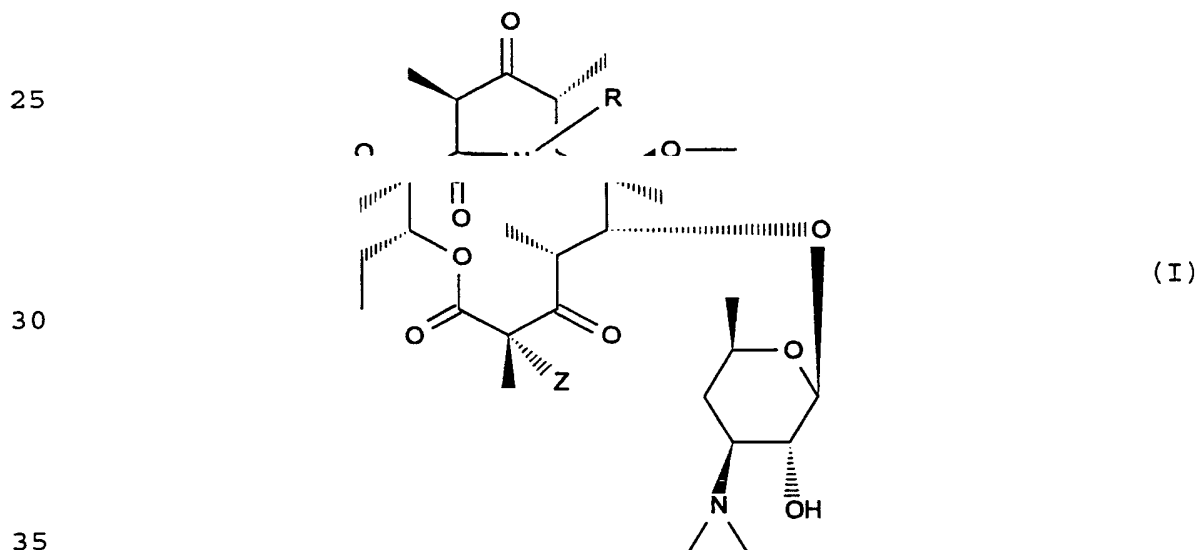
La présente invention concerne une nouvelle application  
5 thérapeutique des kétolides.

L'invention a pour objet l'utilisation des kétolides et  
de leurs sels pharmaceutiquement acceptables pour la prépara-  
tion de compositions pharmaceutiques destinées à prévenir les  
complications thrombotiques artérielles liées à l'athéro-  
10 sclérose.

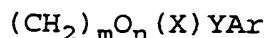
On appelle kétolide les dérivés de l'érythromycine  
dépourvues du cladinose en position 3. Ces produits présen-  
tent des propriétés antibiotiques (Antimicrobial Agents and  
Chemotherapy 1997, Vol. 41, p. 2149 à 2158, ou 1997 vol. 41,  
15 p. 454 à 459 ou Lettre de l'infectiologue 1997, vol. 12,  
p. 46 à 54.

Les kétolides sont également décrits par exemple dans  
les brevets européens 0487411, 596802, 606024, 614905,  
676409, 680967, 799833 et la demande de brevet international  
20 WO 9825942.

Parmi les kétolides préférés de l'invention, on peut  
citer les composés de formule (I) :



dans laquelle R représente un radical



dans lequel m représente le nombre 0 ou 1,

n représente le nombre 0 ou 1,

5 X représente un radical  $(\text{NH})_a$ ,  $\text{CH}_2$  ou  $\text{SO}_2$  avec a représentant le nombre 0 ou 1,

Y représente un radical  $(\text{CH}_2)_b - (\text{CH}=\text{CH})_c - (\text{CH}_2)_d$  avec  $c = 0$  ou 1,  $b + c + d \leq 8$ ,

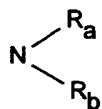
Z représente un atome d'hydrogène ou d'halogène,

10 Ar représente un radical aryle ou hétéroaryle éventuellement substitué.

Le radical aryle peut être un radical phényle ou naphthyle.

Le radical hétérocyclique substitué ou non peut être le  
15 radical thiényl, furyl, pyrölyl, thiazölyl, oxazolöyl, imidazolöyl, par exemple le radical 4-(3-pyridinyl) 1H-imidazolöyl, thiadiazölyl, pyrazölyl ou isopyrazölyl, un radical pyridyl, pyrimidyl, pyridazinyl ou pyrazinyl, ou encore un radical indöyl benzofurannyl, benzothiazöyl ou  
20 quinoléinyl.

Ces radicaux ayles peuvent comporter un ou plusieurs groupements choisis dans le groupe constitué par les radicaux hydroxyle, les atomes d'halogène, les radicaux  $\text{NO}_2$ , les radicaux  $\text{C}\equiv\text{N}$ , les radicaux alkyle, alkényle ou alkynyle,  
25 0-alkyle, 0-alkényle ou 0-alkynyle, S-alkyle, S-alkényle ou S-alkynyle et N-alkyle, N-alkényle ou N-alkynyle, renfermant jusqu'à 12 atomes de carbone éventuellement substitués par un ou plusieurs atomes d'halogène, le radical



,  $\text{R}_a$  et  $\text{R}_b$  identiques ou différents, représentant

30 un atome d'hydrogène ou un radical alkyle renfermant jusqu'à 12 atomes de carbone, le radical

O

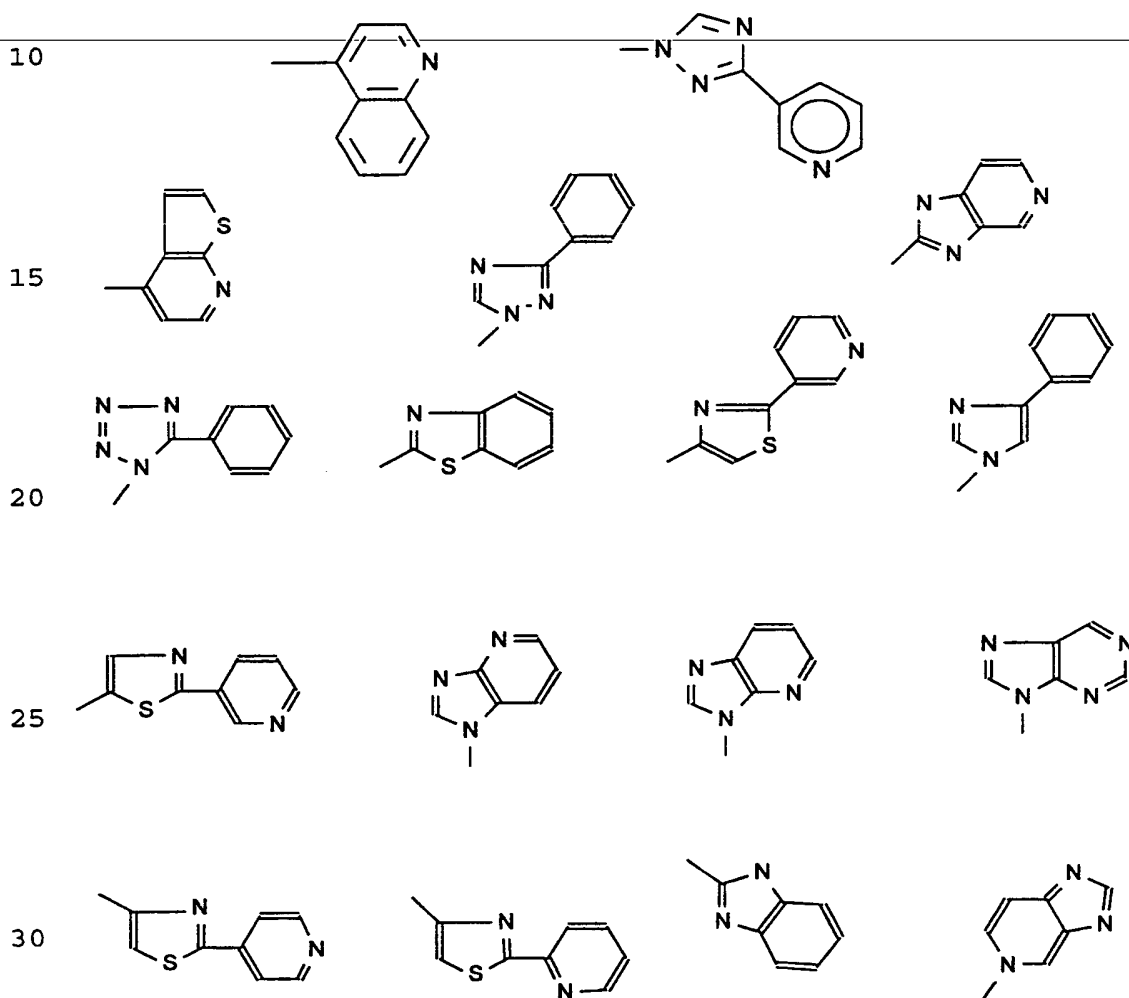
||

-C- $\text{R}_3$ ,  $\text{R}_3$  représentant un radical alkyle renfermant jusqu'à

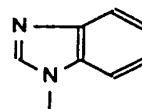
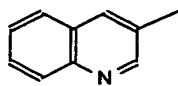
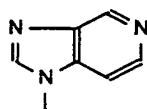


12 atomes de carbone, ou un radical aryle ou hétéroaryle éventuellement substitué, les radicaux aryle, O-aryle ou S-aryle carboxyliques ou aryle, O-aryle ou S-aryle hétérocycliques à 5 ou 6 chaînons comportant un ou plusieurs hétéro-  
5 atomes, éventuellement substitués par un ou plusieurs des substituants mentionnés ci-dessous.

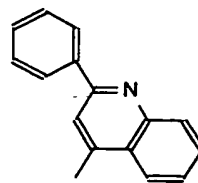
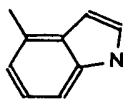
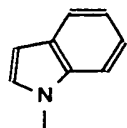
Comme hétérocycle préféré, on peut citer entre autres



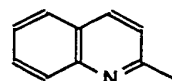
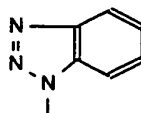
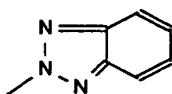
5



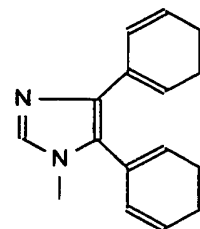
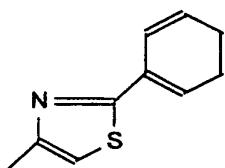
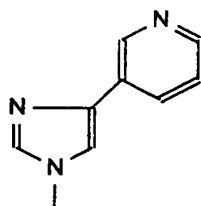
10



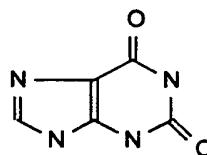
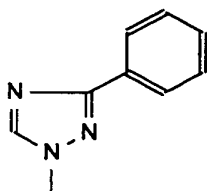
15



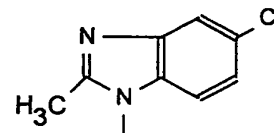
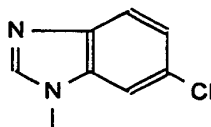
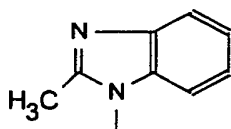
20



25



30



35

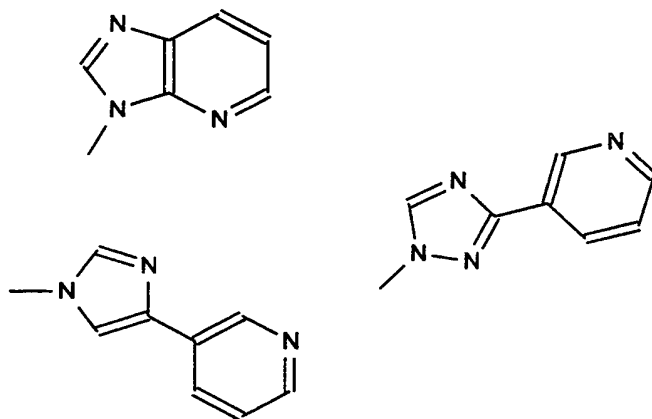
et les radicaux hétérocycliques envisagés dans les demandes de brevets européens 487411, 596802, 676409 et 680967. Ces radicaux hétérocycliques préférés peuvent être substitués par un ou plusieurs groupements fonctionnels.

5 Hal représente de préférence un atome de fluor, de chlore ou de brome.

Parmi les sels d'addition avec les acides, on peut citer les sels formés avec les acides acétique, propionique, trifluoroacétique, malique, tartrique, méthanesulfonique,

10 benzènesulfonique, p-toluènesulfonique, et spécialement les acides stéarique, éthylsuccinique ou laurylsulfonique.

Le radical aryle est de préférence un radical arylhétérocyclique. Parmi les kétolides préférés, on peut citer les composés dans lesquels Ar représente un radical



15

Parmi les composés préférés de l'invention, on peut citer les composés de formule (I) dont les noms suivent : la 11,12-didéoxy-3-de [(2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl- $\alpha$ -L-ribo-hexopyranosyl) oxy] 6-O-méthyl-3-oxo 12,11([oxycarbonyl  
20 [[2-[4-(3-pyridinyl) 1H-imidazol-1-yl] éthoxy] méthyl] imino]] érythromycine (composé P) décrit dans la demande de brevet WO 9825942 à l'exemple 2 ou bien la 11,12-didéoxy-3-de((2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl- $\alpha$ -L-ribohexopyranosyl) oxy) 6-O-méthyl-3-oxo 12,11-(oxycarbonyl ((4-(3-(3-pyridinyl)  
25 1H-1,2,4-triazol-1-yl) butyl) imino) érythromycine (composé P<sub>1</sub>) décrit dans le brevet EP 680967 à l'exemple 35, ou bien

la 11,12-didéoxy-3-de((2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribohexopyranosyl)oxy)-2-fluoro-6-O-méthyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl((4-(4-(3-pyridinyl)-1H-imidazol-1-yl)butyl)imino))-érythromycine(isomère A)(composé P<sub>2</sub>) décrit  
5 dans le brevet EP 799833 à l'exemple 3, ou encore la  
11,12-didéoxy-3-de((2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribohexopyranosyl)oxy)-6-O-méthyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl((4-(4-(3-pyridinyl)-1H-imidazol-1-yl)butyl)imino))-érythromycine (composé P<sub>3</sub>) décrit dans le  
10 brevet EP 680967 à l'exemple 34.

Parmi les kétolides particulièrement intéressants, on peut citer les produits des brevets européens 676409, 680967 et 799833.

Les kétolides présentent une activité antiagrégante  
15 plaquettaire et antithrombotique comme le montrent les résultats obtenus dans la partie expérimentale exposée ci-après.

L'invention a donc pour objet les compositions pharmaceutiques destinées à la prévention des complications  
20 artérielles comme les accidents vasculaires cérébraux, l'infarctus du myocarde et l'angor instable consécutifs à l'athérosclérose.

L'agent infectieux *Clamidia pneumoniae* paraît jouer un rôle dans le développement de l'athérosclérose chez l'homme.

25 Les kétolides sont actifs contre *Clamidia pneumoniae*.

De ce fait, les propriétés antiinfectieuses contre *Clamidia pneumoniae* jointes à leur activité antiagrégante plaquettaire permettent leur utilisation pour s'opposer au développement de l'athérosclérose et des complications throm-  
30 botiques.

L'invention a également pour objet les compositions pharmaceutiques renfermant un kétolide défini précédemment destinées à prévenir les complications thrombotiques artérielles liées à l'athérosclérose.

35 Ces compositions peuvent être administrées par voie bucale, rectale, parentérale ou par voie locale en application topique sur la peau et les muqueuses mais la voie d'administration est la voie buccale.

Elles peuvent être solides ou liquides et se présenter sous les formes pharmaceutiques couramment utilisées en médecine humaine, comme par exemple les comprimés simples ou dragéifiés, les gélules, les granulés, les suppositoires, les préparations injectables, les pommades, les crèmes, les gels; elles sont préparées selon les méthodes usuelles. Le ou les principes actifs peuvent y être incorporés à des excipients habituellement employés dans ces compositions pharmaceutiques, telles que le talc, la gomme arabique, le lactose, l'amidon, le stéarate de magnésium, le beurre de cacao, les véhicules aqueux ou non, les corps gras d'origine animale ou végétale, les dérivés paraffiniques, les glycols, les divers agents mouillants, dispersants ou émulsifiants et les conservateurs.

Ces compositions peuvent également se présenter sous forme d'une poudre destinées à être dissoute extemporanément dans un véhicule approprié par exemple de l'eau stérile apyrogène.

La dose administrée est variable selon l'infection traitée, le sujet en cause, la voie d'administration et le produit considéré. Elle peut être par exemple comprise entre 50 et 600 mg par jour par voie orale chez l'adulte pour le produit P, P<sub>1</sub>, P<sub>2</sub> ou P<sub>3</sub>.

#### ETUDE PHARMACOLOGIQUE

25

##### AGREGATION PLAQUETTAIRE IN VITRO.

###### PRINCIPE

L'agrégation plaquettaire est mesurée selon la méthode turbidimétrique inspirée de Born [1] en détectant la transmission optique à travers un plasma riche en plaquettes (PRP) auquel un agent agrégant a été ajouté. Lorsque les plaquettes agrègent, le plasma s'éclaircit et la transmission optique augmente.

###### Préparation du plasma riche en plaquettes

Le sang est prélevé (3 tubes par lapin) par ponction cardiaque chez un lapin, dans des tubes contenant du citrate de sodium. Pour obtenir le plasma riche en plaquettes (PRP), les tubes sont centrifugés à 160 g pendant 10 minutes. Les

surnageants sont recueillis (PRP) et le culot est remis à centrifuger à 2000 g pendant 15 minutes pour obtenir le plasma pauvre en plaquettes (PPP). Par dilution avec le PPP, le PRP est ajusté à une concentration de 300 000 plaquettes 5 par  $\text{mm}^3 \pm 10\%$ . Le comptage est effectué à l'aide du compteur Coulter ZM.

#### Agrégation

Des tubes contenant 320  $\mu\text{l}$  de PRP sont mis à incuber à  $+37^\circ\text{C}$  pendant 30 minutes dans les puits de préincubation.

10 L'agrégomètre est étalonné avec le PPP pour une transmission optique de 100% correspondant à une agrégation complète et avec le PRP issu du même lapin pour une transmission optique de 0% correspondant à l'absence d'agrégation.

15 Le produit à étudier P est ajouté sous un volume de 40  $\mu\text{l}$ . Après 2 minutes d'incubation, l'agent agrégant (ADP 10  $\mu\text{M}$ , Arachidonate de sodium 0,2mM ou collagène 20 %g/ml) est ajouté sous un volume de 40  $\mu\text{l}$ . L'agrégation commence immédiatement et peut être visualisée sur l'imprimante.

20 Sur le tracé obtenu, la hauteur de la courbe d'agrégation est mesurée en cm à partir de la ligne de base avant addition de l'agent agrégant puis traduite en mVolts ( $=1/\text{DO}$ ) en utilisant la formule  $10 \text{ mV} = 2,5 \text{ cm}$ .

[1] - Born G.V.R., Agregation of blood platelets by adenosine 25 diphosphate and its reversal, Nature, 1962, 194, 927.

Les résultats obtenus sont les suivants :

#### Effet du produit P sur l'agrégation plaquettaire in vitro - Comparaison avec l'aspirine.

30

35

% d'inhibition de l'agrégation induite par l'acide arachidonique +		
Concentrations	Produit P *	Aspirine **
5 $10^{-7}M$	7	-
$10^{-6}M$	42	8
$10^{-5}M$	73	13
$5 \times 10^{-5}M$	-	85
$10^{-4}M$	90	100

10 + Les plaquettes de lapin sont mises en présence du produit à différentes concentrations puis l'acide arachidonique est ajouté à la concentration de 0,2 mM.

\* n = 2 lapins

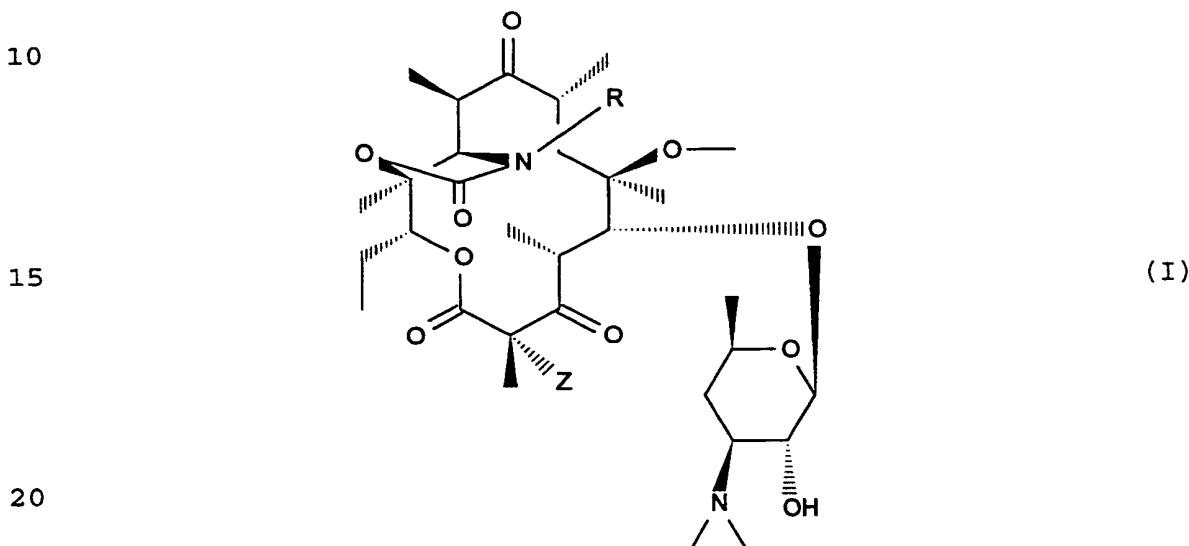
\*\* n = 4 lapins sauf pour la concentration  $5 \times 10^{-5}M$  où n = 2.

15

Les produits préférés  $P_1$ ,  $P_2$  et  $P_3$  cités ci-dessus présentent aussi une bonne activité sur ce test d'agrégation plaquettaire in vitro.

REVENDICATIONS

- 1.- Utilisation des kétolides et de leurs sels pharmaceutiquement acceptables pour la préparation de compositions pharmaceutiques destinées à prévenir les complications thrombotiques artérielles liées à l'athérosclérose.
- 2.- Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que le kétolide répond à la formule (I) :



dans laquelle R représente un radical



- dans lequel m représente le nombre 0 ou 1,  
 n représente le nombre 0 ou 1,  
 X représente un radical  $(\text{NH})_a$ ,  $\text{CH}_2$  ou  $\text{SO}_2$  avec a  
 30 représentant le nombre 0 ou 1,  
 Y représente un radical  $(\text{CH}_2)_b - (\text{CH}=\text{CH})_c - (\text{CH}_2)_d$   
 avec  $c = 0$  ou 1,  $b + c + d \leq 8$ ,  
 Z représente un atome d'hydrogène ou d'halogène,  
 Ar représente un radical aryle ou hétéroaryle  
 35 éventuellement substitué.

- 3.- Utilisation selon la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce que le kétolide est la 11,12-didéoxy-3-de [(2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl- $\alpha$ -L-ribo-hexopyranosyl) oxy] 6-



O-méthyl-3-oxo 12,11([oxycarbonyl [[[2-[4-(3-pyridinyl) 1H-imidazol-1-yl] éthoxy] méthyl] imino]] érythromycine.

4.- Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que le kétolide est la 11,12-didéoxy-3-de((2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl- $\alpha$ -L-ribohexopyranosyl) oxy) 6-O-méthyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl ((4-(3-(3-pyridinyl) 1H-1,2,4-triazol-1-yl) butyl) imino) érythromycine.

5.- Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que kétolide est la 11,12-didéoxy-3-de((2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl- $\alpha$ -L-ribohexopyranosyl) oxy) -2-fluoro-6-O-méthyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl((4-(4-(3-pyridinyl)-1H-imidazol-1-yl) butyl) imino))-érythromycine(isomère A)

6.- Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que kétolide est la 11,12-didéoxy-3-de((2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl- $\alpha$ -L-ribohexopyranosyl) oxy) -6-O-méthyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl((4-(4-(3-pyridinyl)-1H-imidazol-1-yl) butyl) imino))-érythromycine

7.- Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisée en ce que kétolide est administré par voie orale à une dose comprise entre 50 et 600 mg par jour.



1

2

3

4

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

In. tional Application No

PCT/FR 98/02436

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
IPC 6 A61K31/70

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 680 967 A (ROUSSEL-UCLAF) 8 November 1995 cited in the application ----	
A	EP 0 676 409 A (ROUSSEL-UCLAF) 11 October 1995 cited in the application ----	
A	H. JOHNSON ET AL.: "Effects of some antibiotics on plateletbfunction in vitro and in vivo." THROMB. RES., vol. 11, no. 2, 1977, pages 237-252, XP002068932 ----- -/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance  
"E" earlier document but published on or after the international filing date  
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)  
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means  
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention  
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone  
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.  
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

22 March 1999

Date of mailing of the international search report

30/03/1999

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Klaver, T

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

In: International Application No

PCT/FR 98/02436

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>S. CRONBERG ET AL.: "Investigations on the effect of antimicrobial drugs on platelet aggregation in vitro and ex vivo."</p> <p>FOLIA HAEMATOL.,</p> <p>vol. 111, no. 6, 1984, pages 725-734,</p> <p>XP002068933</p> <p>-----</p>	

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 98/02436

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 680967	A	08-11-1995	FR 2719587 A	10-11-1995
			AP 558 A	07-11-1996
			AT 172203 T	15-10-1998
			AU 684027 B	27-11-1997
			AU 2449995 A	29-11-1995
			BG 100951 A	29-08-1997
			BR 9507700 A	19-08-1997
			CA 2189271 A	09-11-1995
			CN 1151746 A	11-06-1997
			CZ 9603214 A	13-08-1997
			DE 69505296 D	19-11-1998
			ES 2122472 T	16-12-1998
			FI 964395 A	31-10-1996
			WO 9529929 A	09-11-1995
			HU 75698 A	28-05-1997
			JP 8053489 A	27-02-1996
			LV 11739 A	20-04-1997
			LV 11739 B	20-08-1997
			NO 964654 A	04-11-1996
			NZ 285416 A	27-07-1997
EP 676409	A	11-10-1995	PL 317071 A	03-03-1997
			SI 680967 T	28-02-1999
			SK 140296 A	08-04-1998
			US 5635485 A	03-06-1997
			ZA 9503501 A	02-05-1996
			FR 2718450 A	13-10-1995
			AP 587 A	29-04-1997
			AU 684939 B	08-01-1998
			AU 2310795 A	30-10-1995
			BG 61916 B	30-09-1998
			BG 100150 A	28-06-1996
			BR 9506147 A	16-04-1996
			CA 2164638 A	19-10-1995
			CN 1126997 A	17-07-1996
			CZ 9503223 A	14-08-1996
			FI 955913 A	08-12-1995
			GB 2288174 A	11-10-1995
			HR 950217 A	31-08-1997
			HU 73772 A,B	30-09-1996
			JP 7278177 A	24-10-1995
			LV 11182 A	20-04-1996
			LV 11182 B	20-04-1997
			MD 663 F	31-01-1997
			NO 954942 A	07-02-1996
			NZ 284498 A	27-07-1997
			PL 311871 A	18-03-1996
			SK 154695 A	01-10-1996
			US 5656607 A	12-08-1997
			US 5760233 A	02-06-1998
			ZA 9502059 A	13-03-1996



1

2

3

4

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

De .de Internationale No

PCT/FR 98/02436

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE  
CIB 6 A61K31/70

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

## B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 6 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

## C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie °	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	EP 0 680 967 A (ROUSSEL-UCLAF) 8 novembre 1995 cité dans la demande ---	
A	EP 0 676 409 A (ROUSSEL-UCLAF) 11 octobre 1995 cité dans la demande ---	
A	H. JOHNSON ET AL.: "Effects of some antibiotics on platelet function in vitro and in vivo." THROMB. RES., vol. 11, no. 2, 1977, pages 237-252, XP002068932 --- -/--	



Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents



Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

° Catégories spéciales de documents cités:

"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent

"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date

"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)

"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens

"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

22 mars 1999

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

30/03/1999

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale  
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Klaver, T

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

De . de Internationale No

PCT/FR 98/02436

## C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	<p>S. CRONBERG ET AL.: "Investigations on the effect of antimicrobial drugs on platelet aggregation in vitro and ex vivo."</p> <p>FOLIA HAEMATOL., vol. 111, no. 6, 1984, pages 725-734, XP002068933</p> <p>-----</p>	



# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

De l'Office International No

PCT/FR 98/02436

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 680967 A	08-11-1995	FR 2719587 A	10-11-1995
		AP 558 A	07-11-1996
		AT 172203 T	15-10-1998
		AU 684027 B	27-11-1997
		AU 2449995 A	29-11-1995
		BG 100951 A	29-08-1997
		BR 9507700 A	19-08-1997
		CA 2189271 A	09-11-1995
		CN 1151746 A	11-06-1997
		CZ 9603214 A	13-08-1997
		DE 69505296 D	19-11-1998
		ES 2122472 T	16-12-1998
		FI 964395 A	31-10-1996
		WO 9529929 A	09-11-1995
		HU 75698 A	28-05-1997
		JP 8053489 A	27-02-1996
		LV 11739 A	20-04-1997
		LV 11739 B	20-08-1997
		NO 964654 A	04-11-1996
		NZ 285416 A	27-07-1997
EP 676409 A	11-10-1995	PL 317071 A	03-03-1997
		SI 680967 T	28-02-1999
		SK 140296 A	08-04-1998
		US 5635485 A	03-06-1997
		ZA 9503501 A	02-05-1996
		FR 2718450 A	13-10-1995
		AP 587 A	29-04-1997
		AU 684939 B	08-01-1998
		AU 2310795 A	30-10-1995
		BG 61916 B	30-09-1998
		BG 100150 A	28-06-1996
		BR 9506147 A	16-04-1996
		CA 2164638 A	19-10-1995
		CN 1126997 A	17-07-1996
		CZ 9503223 A	14-08-1996
		FI 955913 A	08-12-1995
		GB 2288174 A	11-10-1995
		HR 950217 A	31-08-1997
		HU 73772 A, B	30-09-1996
		JP 7278177 A	24-10-1995
		LV 11182 A	20-04-1996
		LV 11182 B	20-04-1997
		MD 663 F	31-01-1997
		NO 954942 A	07-02-1996
		NZ 284498 A	27-07-1997
		PL 311871 A	18-03-1996
		SK 154695 A	01-10-1996
		US 5656607 A	12-08-1997
		US 5760233 A	02-06-1998
		ZA 9502059 A	13-03-1996



1  
2  
3

4  
5  
6

WORLD ORGANISATION OF INTELLECTUAL PROPERTY  
International office

**PCT**

INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED PURSUANT TO THE PATENTS COOPERATION  
TREATY

<p>(51) International patent classification<sup>6</sup>: <b>A61K 31/70</b></p>	<p><b>A1</b></p>	<p>(11) International publication number: <b>WO 99/25365</b></p> <p>(43) International publication date: 27 May 1999 (27.05.99)</p>
<p>(21) International application number: PCT/FR98/02436</p> <p>(22) Date of international filing: 16 November 1998 (16.11.98)</p> <p>(30) Priority data: 97/14358      17 November 1997 (17.11.98)      FR</p>	<p>(81) Designated States: AL, AU, BA, BB, BG, BR, CA, CN, CU, CZ, EE, GD, GE, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KP, KR, LC, LK, LR, LT, LV, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, SL, TR, TT, UA, US, UZ, VN, YU, Patent ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), Eurasian Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), Patent OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p><b>Published</b> <i>With international research report.</i> <i>Will be republished if modifications are received before expiry of the limit given for the modification of the claims.</i></p>	
<p>(71) Applicant (for all designated States except US): Hoechst Marion Roussel [FR/FR]; 1, terrasse Bellini, F-92800 Puteaux (FR)</p> <p>(72) Inventors, and (75) Inventors/Applicants (US only): PETIT, Francis [FR/FR]; rue Jules Ferry, F-92700 Colombes (FR). VACHERON, Françoise [FR/FR]; 54, avenue Jean Jaurès, F-75019 Paris (FR).</p> <p>(74) Agent: TONNELIER, Marie-José; Hoechst Marion Roussel., 102 route de Noisy, F-93235 Romainville Cedex (FR)</p>		
<p>(54) Title: USE OF KETOLIDES FOR PREVENTING ARTERIAL THROMBOTIC COMPLICATIONS RELATED TO ATHEROSCLEROSIS</p>		
<p>(57) Abstract:</p> <p>The invention concerns a novel therapeutic application of ketolides for preparing pharmaceutical compositions for preventing arterial thrombotic complications related to atherosclerosis.</p>		



• • •

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 98/02436

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
IPC 6 A61K31/70

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 680 967 A (ROUSSEL-UCLAF) 8 November 1995 cited in the application	
A	EP 0 676 409 A (ROUSSEL-UCLAF) 11 October 1995 cited in the application	
A	H. JOHNSON ET AL.: "Effects of some antibiotics on platelet function in vitro and in vivo." THROMB. RES., vol. 11, no. 2, 1977, pages 237-252; XP002068932	

## \* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"Δ" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

22 March 1999

Date of mailing of the international search report

30/03/1999

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3015

Authorized officer

Klaver, T



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Int. National Application No

PCT/FR 98/02436

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 680967 A	08-11-1995	FR 2719587 A	10-11-1995
		AP 558 A	07-11-1996
		AT 172203 T	15-10-1998
		AU 684027 B	27-11-1997
		AU 2449995 A	29-11-1995
		BG 100951 A	29-08-1997
		BR 9507700 A	19-08-1997
		CA 2189271 A	09-11-1995
		CN 1151746 A	11-06-1997
		CZ 9603214 A	13-08-1997
		DE 69505296 D	19-11-1998
		ES 2122472 T	16-12-1998
		FI 964395 A	31-10-1996
		WO 9529929 A	09-11-1995
		HU 75698 A	28-05-1997
		JP 8053489 A	27-02-1996
		LV 11739 A	20-04-1997
		LV 11739 B	20-08-1997
EP 676409 A	11-10-1995	NO 964654 A	04-11-1996
		NZ 285416 A	27-07-1997
		PL 317071 A	03-03-1997
		SI 680967 T	28-02-1999
		SK 140296 A	08-04-1998
		US 5635485 A	03-06-1997
		ZA 9503501 A	02-05-1996
		FR 2718450 A	13-10-1995
		AP 587 A	29-04-1997
		AU 684939 B	08-01-1998
		AU 2310795 A	30-10-1995
		BG 61916 B	30-09-1998
		BG 100150 A	28-06-1996
		BR 9506147 A	16-04-1996
		CA 2164638 A	19-10-1995
		CN 1126997 A	17-07-1996
		CZ 9503223 A	14-08-1996
		FI 955913 A	08-12-1995
		WO 9527720 A	19-10-1995
		GB 2288174 A	11-10-1995
		HR 950217 A	31-08-1997
		JP 7278177 A	24-10-1995
		LV 11182 A	20-04-1996
		LV 11182 B	20-04-1997
		MD 663 F	31-01-1997
		NO 954942 A	07-02-1996
		NZ 284498 A	27-07-1997
		PL 311871 A	18-03-1996
		SK 154695 A	01-10-1996
		US 5656607 A	12-08-1997
		US 5760233 A	02-06-1998
		ZA 9502059 A	13-03-1996



10



Int. Patent Application No  
PCT/FR 98/02436

Int. Patent Application No  
PCT/FR 98/02436

[illegible]



UTILISATION DES KETOLIDES POUR PREVENIR LES COMPLICATIONS THROMBOTIQUES ARTERIELLES LIEES A L'ATHEROSCLEROSE

La présente invention concerne une nouvelle application  
5 thérapeutique des kétolides.

L'invention a pour objet l'utilisation des kétolides et de leurs sels pharmaceutiquement acceptables pour la préparation de compositions pharmaceutiques destinées à prévenir les complications thrombotiques artérielles liées à l'athérosclérose.

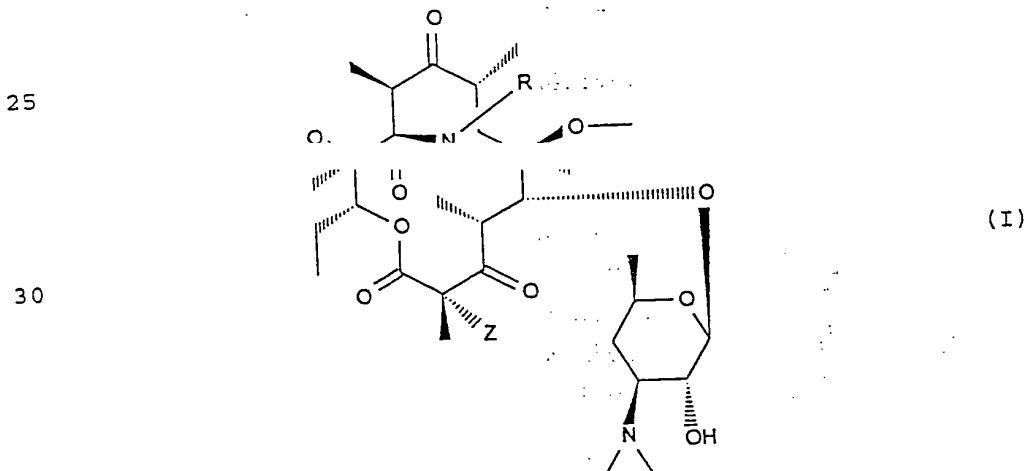
On appelle kétolide les dérivés de l'érythromycine dépourvues du cladinose en position 3. Ces produits présentent des propriétés antibiotiques (Antimicrobial Agents and Chemotherapy 1997, Vol. 41, p. 2149 à 2158, ou 1997 vol. 41, p. 454 à 459 ou Lettre de l'infectiologue 1997, vol. 12, p. 46 à 54.

p..46 à 54.

Les kétolides sont également décrits par exemple dans les brevets européens 0487411, 596802, 606024, 614905, 676409, 680967, 799833 et la demande de brevet international 20 WO 9825942.

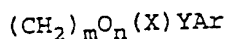
WO 9825942.

Parmi les kétolides préférés de l'invention, on peut citer les composés de formule (I) :



dans laquelle  $R$  représente un radical





dans lequel m représente le nombre 0 ou 1,

n représente le nombre 0 ou 1,

5 X représente un radical  $(\text{NH})_a$ ,  $\text{CH}_2$  ou  $\text{SO}_2$  avec a représentant le nombre 0 ou 1,

Y représente un radical  $(\text{CH}_2)_b - (\text{CH}=\text{CH})_c - (\text{CH}_2)_d$

avec  $c = 0$  ou 1,  $b + c + d \leq 8$ ,

Z représente un atome d'hydrogène ou d'halogène,

10 Ar représente un radical aryle ou hétéroaryle éventuellement substitué.

Le radical aryle peut être un radical phényle ou naphthyle.

Le radical hétérocyclique substitué ou non peut être le  
15 radical thiényl, furyl, pyrôlyl, thiazolyl, oxazolyl, imidazolyl, par exemple le radical 4-(3-pyridinyl) 1H-imidazolyl, thiadiazolyl, pyrazolyl ou isopyrazolyl, un radical pyridyl, pyrimidyl, pyridazinyl ou pyrazinyl, ou encore un radical indolyl benzofurannyl, benzothiazyl ou  
20 quinoléinyl.

Ces radicaux ayles peuvent comporter un ou plusieurs groupements choisis dans le groupe constitué par les radicaux hydroxyl, les atomes d'halogène, les radicaux  $\text{NO}_2$ , les radicaux  $\text{C}\equiv\text{N}$ , les radicaux alkyl, alkényl ou alkynyl,  
25 O-alkyl, O-alkényl ou O-alkynyl, S-alkyl, S-alkényl ou S-alkynyl et N-alkyl, N-alkényl ou N-alkynyl, renfermant jusqu'à 12 atomes de carbone ou plusieurs atomes d'halogène, le radical



,  $\text{R}_a$  et  $\text{R}_b$  identiques ou différents, représentant

30 un atome d'hydrogène ou un radical alkyl renfermant jusqu'à 12 atomes de carbone, le radical

O

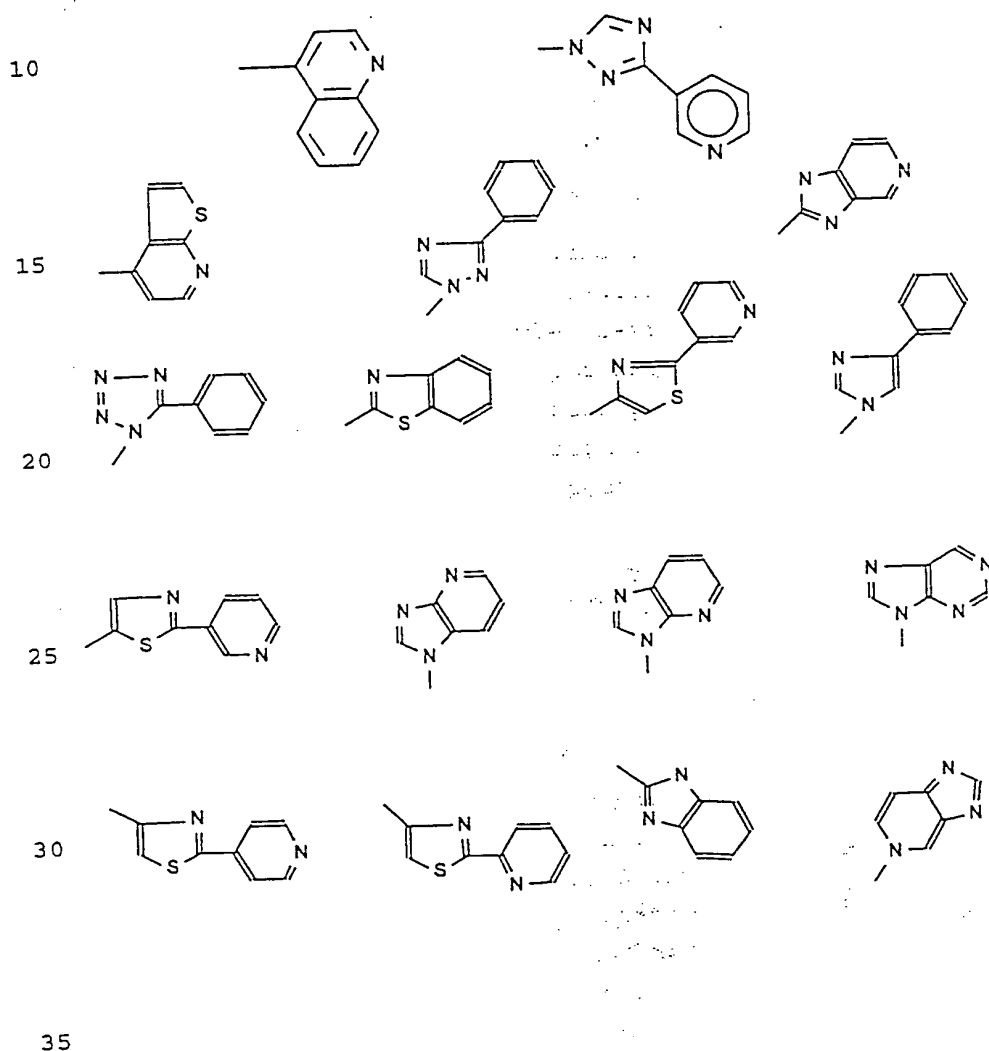
||

-C-R<sub>3</sub>, R<sub>3</sub> représentant un radical alkyl renfermant jusqu'à



12 atomes de carbone, ou un radical aryle ou hétéroaryle éventuellement substitué, les radicaux aryle, O-aryle ou S-aryle carboxyliques ou aryle, O-aryle ou S-aryle hétérocycliques à 5 ou 6 chaînons comportant un ou plusieurs hétéro-atomes, éventuellement substitués par un ou plusieurs des substituants mentionnés ci-dessous.

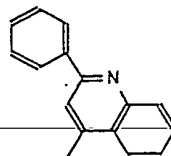
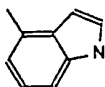
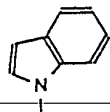
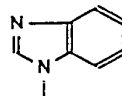
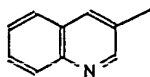
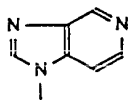
Comme hétérocycle préféré, on peut citer entre autres



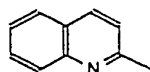
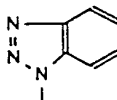
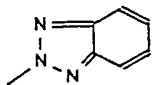




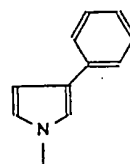
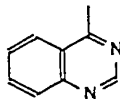
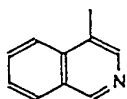
5



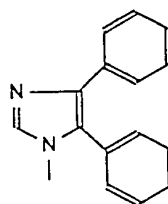
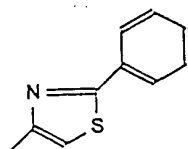
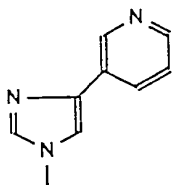
10



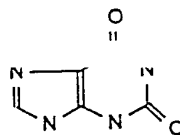
15



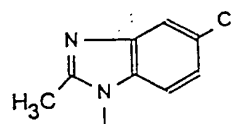
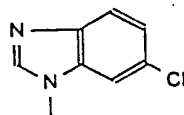
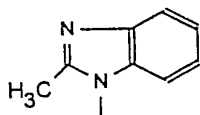
20



25



30



35

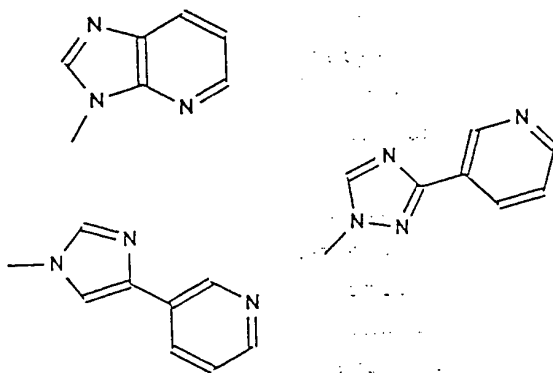


et les radicaux hétérocycliques envisagés dans les demandes de brevets européens 487411, 596802, 676409 et 680967. Ces radicaux hétérocycliques préférés peuvent être substitués par un ou plusieurs groupements fonctionnels.

- 5 Hal représente de préférence un atome de fluor, de chlore ou de brome.

Parmi les sels d'addition avec les acides, on peut citer les sels formés avec les acides acétique, propionique, trifluoroacétique, malique, tartrique, méthanesulfonique, benzènesulfonique, p-toluènesulfonique, et spécialement les  
10 acides stéarique, éthylsuccinique ou laurylsulfonique.

Le radical aryle est de préférence un radical arylhétérocyclique. Parmi les kétolides préférés, on peut citer les composés dans lesquels Ar représente un radical



- 10 Parmi les composés préférés de l'invention, on peut citer les composés de formule (I) dont les noms suivent : la 11,12-didéoxy-3-de [(2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl- $\alpha$ -L-ribo-hexopyranosyl) oxy] 6-O-méthyl-3-oxo 12,11([oxycarbonyl  
20 [[[2-[4-(3-pyridinyl) 1H-imidazol-1-yl] éthoxy] méthyl] imino]] érythromycine (composé P) décrit dans la demande de brevet WO 9825942 à l'exemple 2, ou bien la 11,12-didéoxy-3-de[(2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl- $\alpha$ -L-ribohexopyranosyl) oxy] 6-O-méthyl-3-oxo 12,11-(oxycarbonyl ((4-(3-(3-pyridinyl)  
25 1H-1,2,4-triazol-1-yl) butyl) imino) érythromycine (composé P<sub>1</sub>) décrit dans le brevet EP 680967 à l'exemple 35, ou bien



la 11,12-didéoxy-3-de((2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-  
alpha-L-ribohexopyranosyl)oxy)-2-fluoro-6-O-méthyl-3-oxo-  
12,11-(oxycarbonyl((4-(4-(3-pyridinyl)-1H-imidazol-1-yl)  
butyl)imino))-érythromycine(isomère A)(composé P<sub>2</sub>) décrit  
5 dans le brevet EP 799833 à l'exemple 3, ou encore la  
11,12-didéoxy-3-de((2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-  
L-ribohexopyranosyl)oxy)-6-O-méthyl-3-oxo-12,11-  
(oxycarbonyl((4-(4-(3-pyridinyl)-1H-imidazol-1-yl)  
butyl)imino))-érythromycine (composé P<sub>3</sub>) décrit dans le  
10 brevet EP 680967 à l'exemple 34.

Parmi les kétolides particulièrement intéressants, on  
peut citer les produits des brevets européens 676409, 680967  
et 799833.

Les kétolides présentent une activité antiagrégante  
15 plaquettaire et antithrombotique, comme le montrent les  
résultats obtenus dans la partie expérimentale exposée ci-  
après.

L'invention a donc pour objet les compositions  
pharmaceutiques destinées à la prévention des complications  
20 artérielles comme les accidents vasculaires cérébraux,  
l'infarctus du myocarde et l'angor instable consécutifs à  
l'athérosclérose.

L'agent infectieux *Clamidia pneumoniae* paraît jouer un  
rôle dans le développement de l'athérosclérose chez l'homme.

25 Les kétolides sont actifs contre *Clamidia pneumoniae*.

De ce fait, les propriétés antiinfectieuses contre  
*Clamidia pneumoniae*  
plaquettaire permettent leur utilisation pour s'opposer au  
développement de l'athérosclérose et des complications throm-  
30 botiques.

L'invention a également pour objet les compositions  
pharmaceutiques renfermant un kétolide défini précédemment  
destinées à prévenir les complications thrombotiques arté-  
rielles liées à l'athérosclérose.

35 Ces compositions peuvent être administrées par voie  
buccale, rectale, parentérale ou par voie locale en applica-  
tion topique sur la peau et les muqueuses mais la voie  
d'administration est la voie buccale.



Elles peuvent être solides ou liquides et se présenter sous les formes pharmaceutiques couramment utilisées en médecine humaine, comme par exemple les comprimés simples ou dragéifiés, les gélules, les granulés, les suppositoires, les préparations injectables, les pommades, les crèmes, les gels; elles sont préparées selon les méthodes usuelles. Le ou les principes actifs peuvent y être incorporés à des excipients habituellement employés dans ces compositions pharmaceutiques, telles que le talc, la gomme arabique, le lactose, l'amidon, le stéarate de magnésium, le beurre de cacao, les véhicules aqueux ou non, les corps gras d'origine animale ou végétale, les dérivés paraffiniques, les glycols, les divers agents mouillants, dispersants ou émulsifiants et les conservateurs.

Ces compositions peuvent également se présenter sous forme d'une poudre destinées à être dissoute extemporanément dans un véhicule approprié par exemple de l'eau stérile apyrogène.

La dose administrée est variable selon l'infection traitée, le sujet en cause, la voie d'administration et le produit considéré. Elle peut être par exemple comprise entre 50 et 600 mg par jour par voie orale chez l'adulte pour le produit P, P<sub>1</sub>, P<sub>2</sub> ou P<sub>3</sub>.

#### ETUDE PHARMACOLOGIQUE

25

#### AGREGATION PLAQUETTAIRE IN VITRO

##### MATÉRIEL

L'agrégation plaquettaire est mesurée selon la méthode turbidimétrique inspirée de Born [1] en détectant la transmission optique à travers un plasma riche en plaquettes (PRP) auquel un agent agrégant a été ajouté. Lorsque les plaquettes agrègent, le plasma s'éclaircit et la transmission optique augmente.

##### Préparation du plasma riche en plaquettes

Le sang est prélevé (3 tubes par lapin) par ponction cardiaque chez un lapin, dans des tubes contenant du citrate de sodium. Pour obtenir le plasma riche en plaquettes (PRP), les tubes sont centrifugés à 160g pendant 10 minutes. Les





surnameants sont recueillis (PRP) et le culot est remis à centrifuger à 2000 g pendant 15 minutes pour obtenir le plasma pauvre en plaquettes (PPP). Par dilution avec le PPP, le PRP est ajusté à une concentration de 300 000 plaquettes par  $\text{mm}^3 \pm 10\%$ . Le comptage est effectué à l'aide du compteur Coulter ZM.

#### Agrégation

Des tubes contenant 320  $\mu\text{l}$  de PRP sont mis à incuber à  $+37^\circ\text{C}$  pendant 30 minutes dans les puits de préincubation.

10 L'agrégomètre est étalonné avec le PPP pour une transmission optique de 100% correspondant à une agrégation complète et avec le PRP issu du même lapin pour une transmission optique de 0% correspondant à l'absence d'agrégation.

15 Le produit à étudier P est ajouté sous un volume de 40  $\mu\text{l}$ . Après 2 minutes d'incubation, l'agent agrégant (ADP 10  $\mu\text{M}$ , Arachidonate de sodium 0,2mM ou collagène 20  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) est ajouté sous un volume de 40  $\mu\text{l}$ . L'agrégation commence immédiatement et peut être visualisée sur l'imprimante.

20 Sur le tracé obtenu, la hauteur de la courbe d'agrégation est mesurée en cm à partir de la ligne de base avant addition de l'agent agrégant puis traduite en mVolts ( $=1/\text{DO}$ ) en utilisant la formule  $10 \text{ mV} = 2,5 \text{ cm}$ .

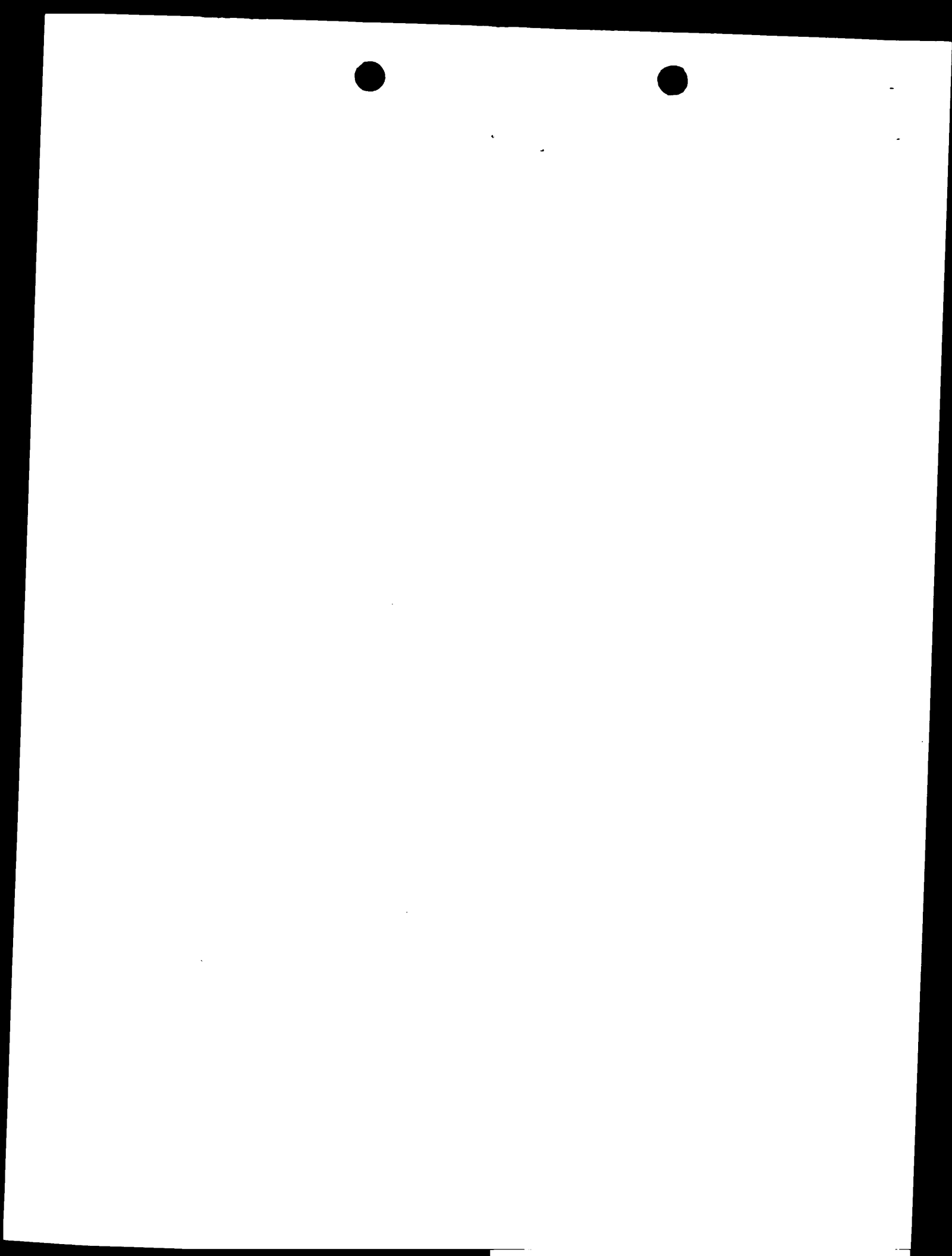
[1] - Born G.V.R., Agregation of blood platelets by adenosine diphosphate and its reversal, Nature, 1962, 194, 927.

Les résultats obtenus sont les suivants :

#### Effet du produit P sur l'agrégation plaquettaire in vitro - Comparaison avec l'aspirine.

30

35



% d'inhibition de l'agrégation induite par l'acide arachidonique +		
Concentrations	Produit P *	Aspirine **
10 <sup>-7</sup> M	7	-
10 <sup>-6</sup> M	42	8
10 <sup>-5</sup> M	73	13
5x10 <sup>-5</sup> M	-	85
10 <sup>-4</sup> M	90	100

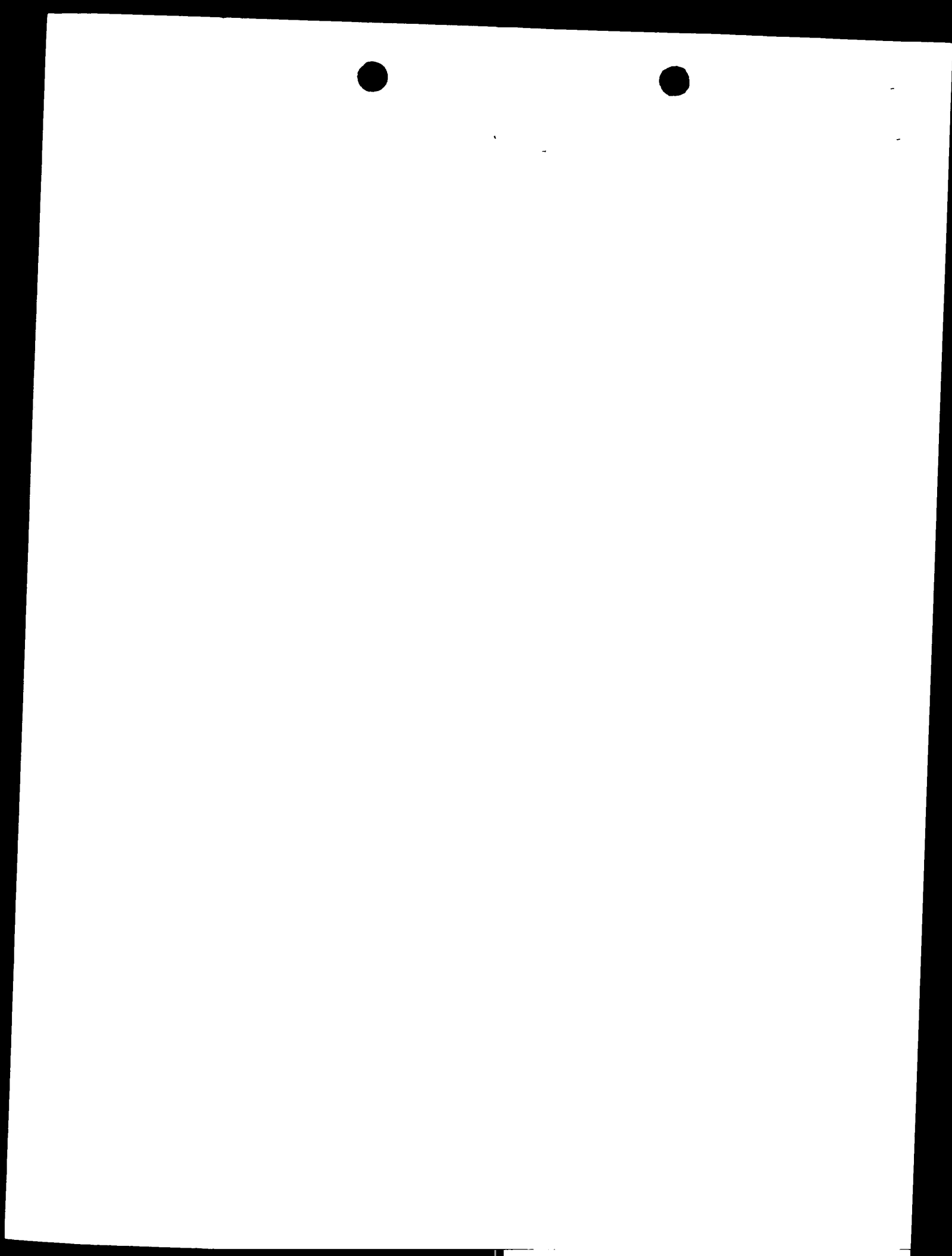
10 + Les plaquettes de lapin sont mises en présence du produit à différentes concentrations puis l'acide arachidonique est ajouté à la concentration de 0,2 mM.

\* n = 2 lapins

\*\* n = 4 lapins sauf pour la concentration 5x10<sup>-5</sup>M où n = 2.

15

Les produits préférés P<sub>1</sub>, P<sub>2</sub> et P<sub>3</sub> cités ci-dessus présentent aussi une bonne activité sur ce test d'agrégation plaquettaire in vitro.



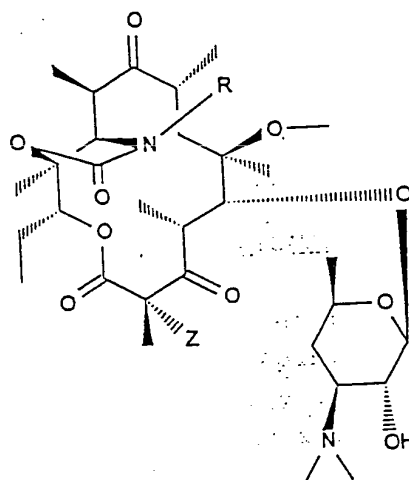
REVENDEICATIONS

- 1.- Utilisation des kétolides et de leurs sels pharmaceutiquement acceptables pour la préparation de compositions pharmaceutiques destinées à prévenir les complications thrombotiques artérielles liées à l'athérosclérose.
- 2.- Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que le kétolide répond à la formule (I) :

10

15

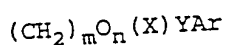
20



(I)

dans laquelle R représente un radical

25



dans lequel m représente

n représente le nombre 0 ou 1,

X représente un radical  $(\text{NH})_a$ ,  $\text{CH}_2$  ou  $\text{SO}_2$  avec a

30 représentant le nombre 0 ou 1,

Y représente un radical  $(\text{CH}_2)_b - (\text{CH}=\text{CH})_c - (\text{CH}_2)_d$

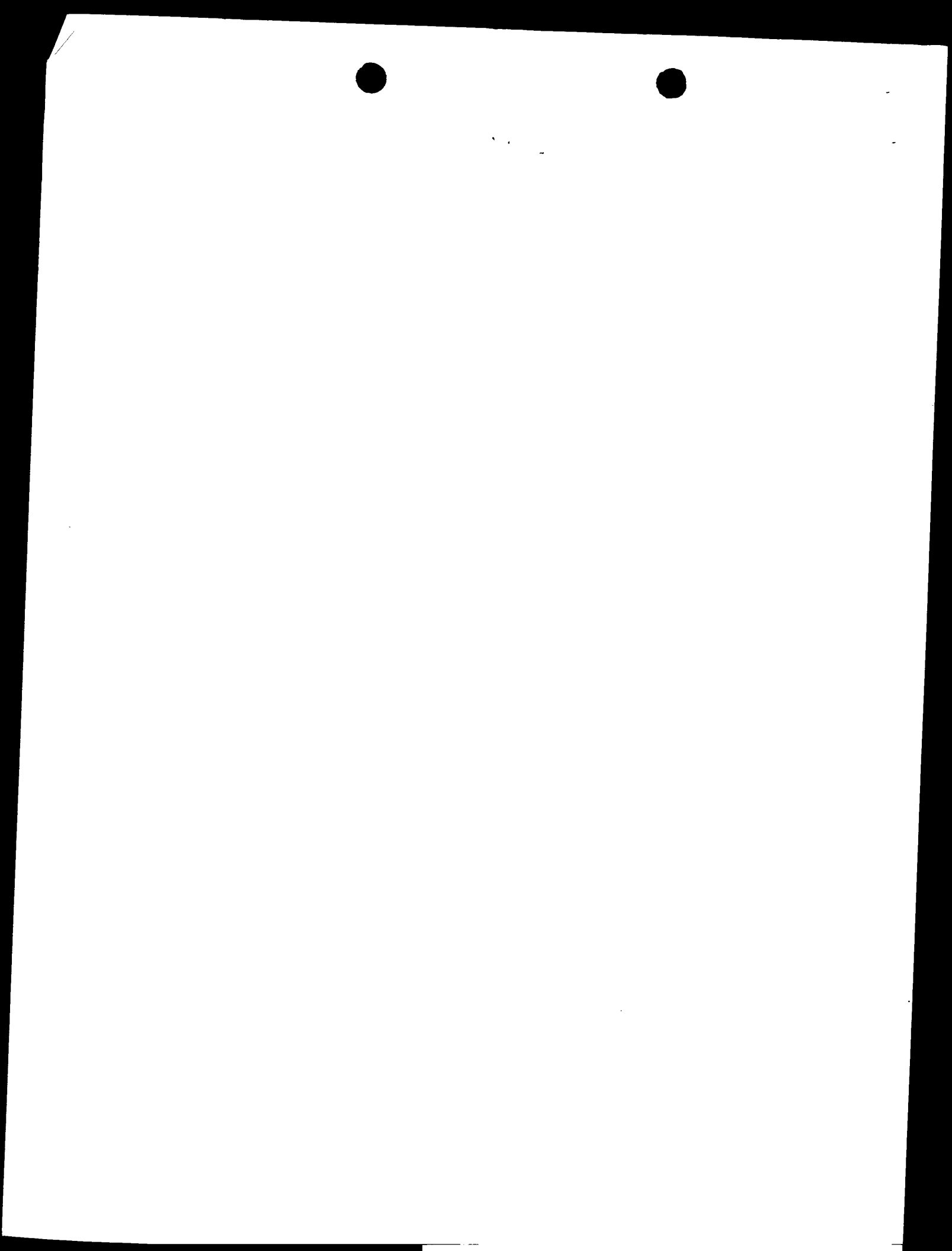
avec  $c = 0$  ou 1,  $b + c + d \leq 8$ ,

Z représente un atome d'hydrogène ou d'halogène,

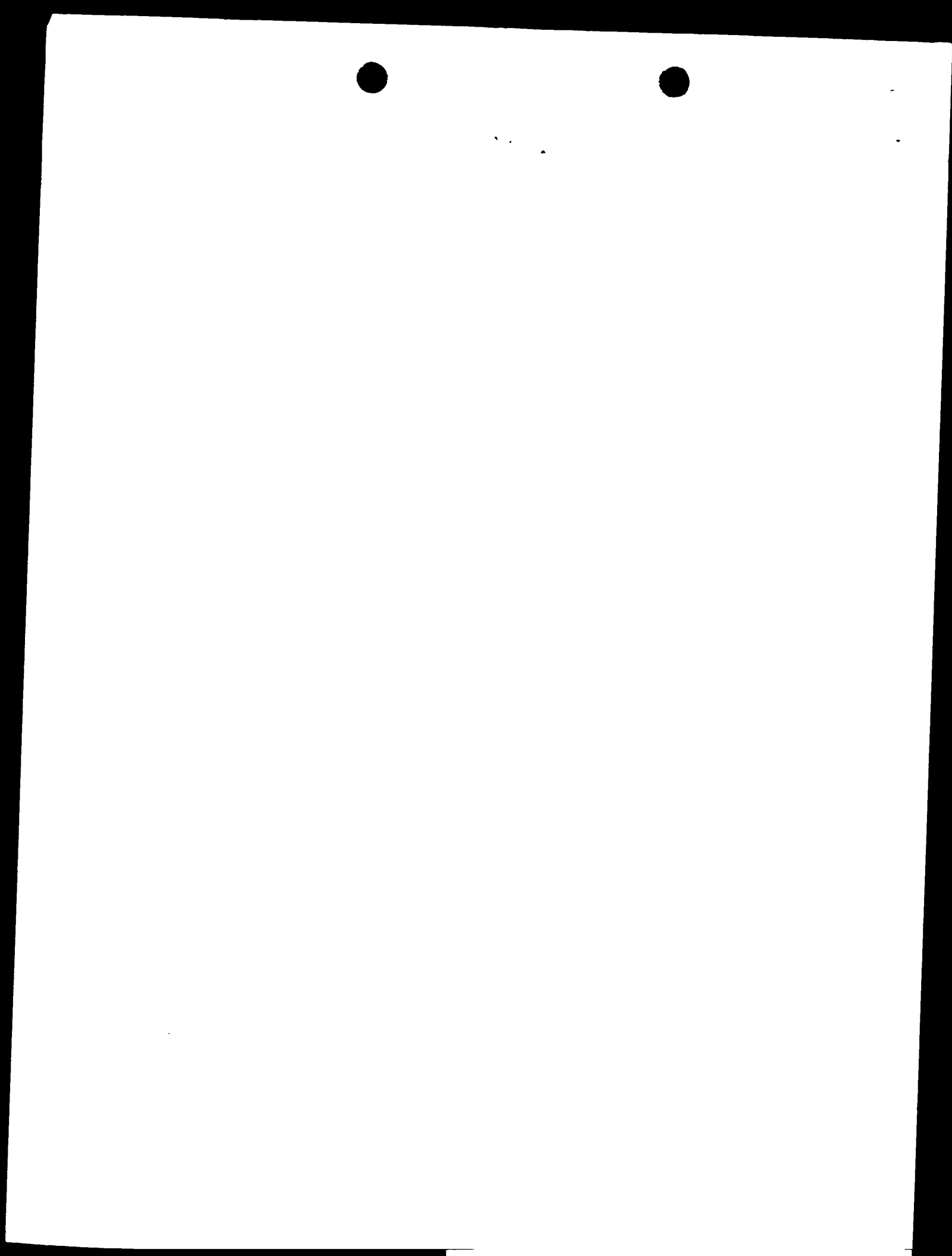
Ar représente un radical aryle ou hétéroaryle

35 éventuellement substitué.

- 3.- Utilisation selon la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce que le kétolide est la 11,12-didéoxy-3-de [(2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-α-L-ribo-hexopyranosyl) oxy] 6-



- O-méthyl-3-oxo 12,11([oxycarbonyl [[[2-[4-(3-pyridinyl) 1H-imidazol-1-yl] éthoxy] méthyl] imino]] érythromycine.
- 4.- Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que le kétolide est la 11,12-didéoxy-  
5 3-de((2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl- $\alpha$ -L-ribohexopyrano-  
syl) oxy) 6-O-méthyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl ((4-(3-(3-  
pyridinyl) 1H-1,2,4-triazol-1-yl) butyl) imino)  
érythromycine.
- 5.- Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à  
10 3, caractérisée en ce que kétolide est la 11,12-didéoxy-3-  
de((2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl- $\alpha$ -L-  
ribohexopyranosyl) oxy) -2-fluoro-6-O-méthyl-3-oxo-12,11-  
(oxycarbonyl ((4-(4-(3-pyridinyl) -1H-imidazol-1-yl)  
butyl) imino)) -érythromycine (isomère A)
- 15 6.- Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à  
3, caractérisée en ce que kétolide est la 11,12-didéoxy-3-  
de((2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl- $\alpha$ -L-  
ribohexopyranosyl) oxy) -6-O-méthyl-3-oxo-12,11-  
(oxycarbonyl ((4-(4-(3-pyridinyl) -1H-imidazol-1-yl)  
20 butyl) imino)) -érythromycine
- 7.- Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à  
6, caractérisée en ce que kétolide est administré par voie  
orale à une dose comprise entre 50 et 600 mg par jour.





# TRAITÉ DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS

## PCT

### RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

(article 18 et règles 43 et 44 du PCT)

Référence du dossier du déposant ou du mandataire <b>2478/PCT</b>	<b>POUR SUITE</b> voir la notification de transmission du rapport de recherche internationale (formulaire PCT/ISA/220) et, le cas échéant, le point 5 ci-après <b>A DONNER</b>	
Demande internationale n°  <b>PCT/FR 98/ 02436</b>	Date du dépôt international (jour/mois/année)  <b>16/11/1998</b>	(Date de priorité (la plus ancienne) (jour/mois/année)  <b>17/11/1997</b>
Déposant  <b>HOECHST MARION ROUSSEL et al.</b>		

Le présent rapport de recherche internationale, établi par l'administration chargée de la recherche internationale, est transmis au déposant conformément à l'article 18. Une copie en est transmise au Bureau international.

Ce rapport de recherche internationale comprend 3 feuilles.

☒ Il est aussi accompagné d'une copie de chaque document relatif à l'état de la technique qui y est cité.

#### 1. Base du rapport

- a. En ce qui concerne la **langue**, la recherche internationale a été effectuée sur la base de la demande internationale dans la langue dans laquelle elle a été déposée, sauf indication contraire donnée sous le même point.
- ☐ la recherche internationale a été effectuée sur la base d'une traduction de la demande internationale remise à l'administration.
- b. En ce qui concerne **les séquences de nucléotides ou d'acides aminés** divulguées dans la demande internationale (le cas échéant), la recherche internationale a été effectuée sur la base du listage des séquences :
- ☐ contenu dans la demande internationale, sous forme écrite.
- ☐ déposée avec la demande internationale, sous forme déchiffrable par ordinateur.
- ☐ remis ultérieurement à l'administration, sous forme écrite.
- ☐ remis ultérieurement à l'administration, sous forme déchiffrable par ordinateur.
- ☐ La déclaration, selon laquelle le listage des séquences présenté par écrit et fourni ultérieurement ne va pas au-delà de la divulgation faite dans la demande telle que déposée, a été fournie.
- ☐ La déclaration, selon laquelle les informations enregistrées sous forme déchiffrable par ordinateur sont identiques à celles du listage des séquences présenté par écrit, a été fournie.

2. ☐ Il a été estimé que certaines revendications ne pouvaient pas faire l'objet d'une revendication.

3. ☐ Il y a absence d'unité de l'invention (voir le cadre II).

#### 4. En ce qui concerne le titre,

☐ le texte est approuvé tel qu'il a été remis par le déposant.

☒ Le texte a été établi par l'administration et a la teneur suivante:

**UTILISATION DES KETOLIDES POUR PREVENIR LES COMPLICATIONS THROMBOTIQUES  
ARTERIELLES LIEES A L'ARTHEROSCLEROSE**

#### 5. En ce qui concerne l'abrégé,

☒ le texte est approuvé tel qu'il a été remis par le déposant

☐ le texte (reproduit dans le cadre III) a été établi par l'administration conformément à la règle 38.2b). Le déposant peut présenter des observations à l'administration dans un délai d'un mois à compter de la date d'expédition du présent rapport de recherche internationale.

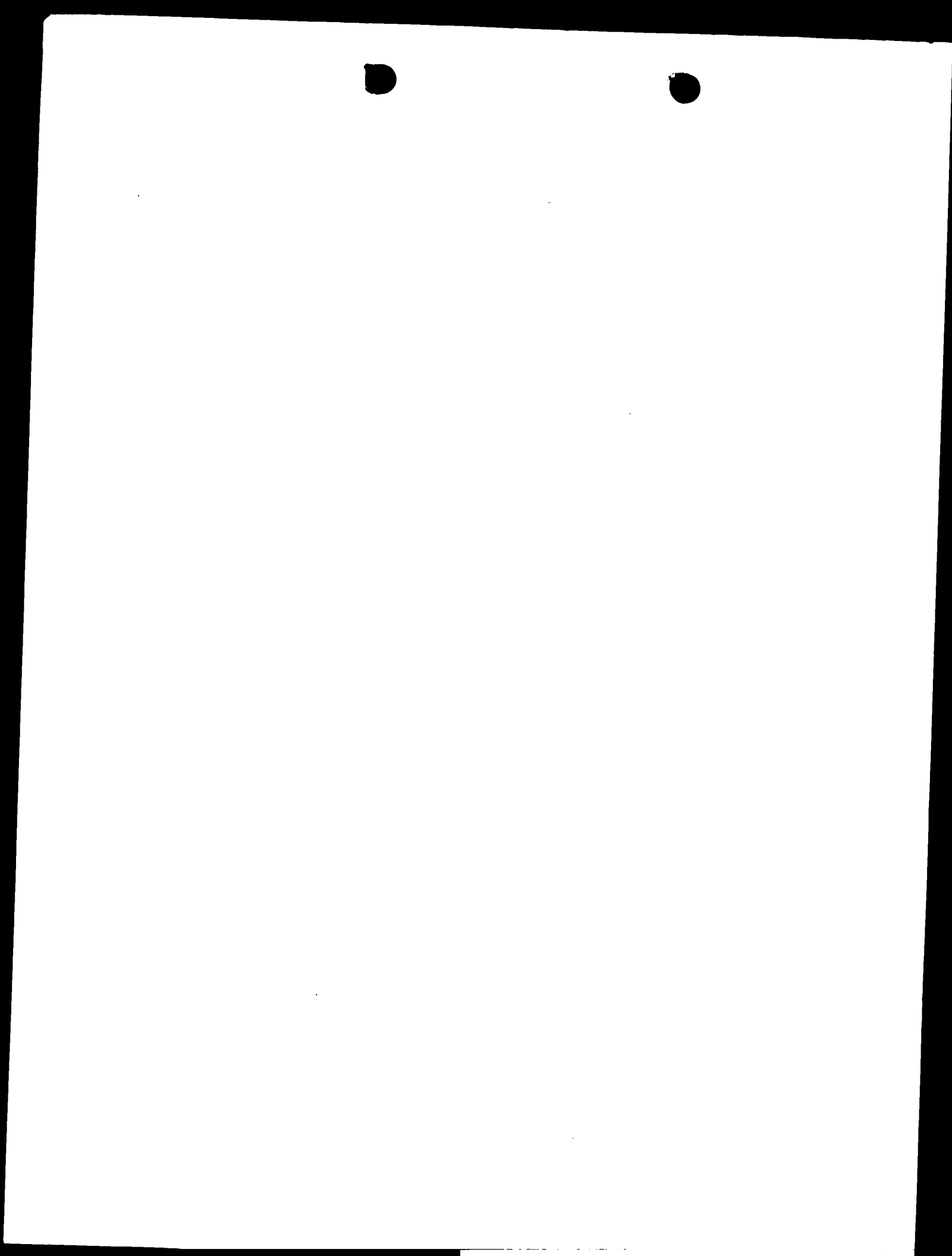
6. La figure des dessins à publier avec l'abrégé est la Figure n°

☐ suggérée par le déposant.

☐ parce que le déposant n'a pas suggéré de figure.

☐ parce que cette figure caractérise mieux l'invention.

☐ Aucune des figures n'est à publier.



# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No

PCT/FR 98/02436

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE  
CIB 6 A61K31/70

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

## B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 6 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

## C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie °	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A ✓	EP 0 680 967 A (ROUSSEL-UCLAF) 8 novembre 1995 cité dans la demande	
A ✓	EP 0 676 409 A (ROUSSEL-UCLAF) 11 octobre 1995 cité dans la demande	
A ✓	H. JOHNSON ET AL.: "Effects of some antibiotics on platelet function in vitro and in vivo." THROMB. RES., vol. 11, no. 2, 1977, pages 237-252, XP002068932	

---  
-/--



Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents



Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

° Catégories spéciales de documents cités:

"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent

"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date

"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)

"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens

"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

22 mars 1999

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

30/03/1999

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Klaver, T

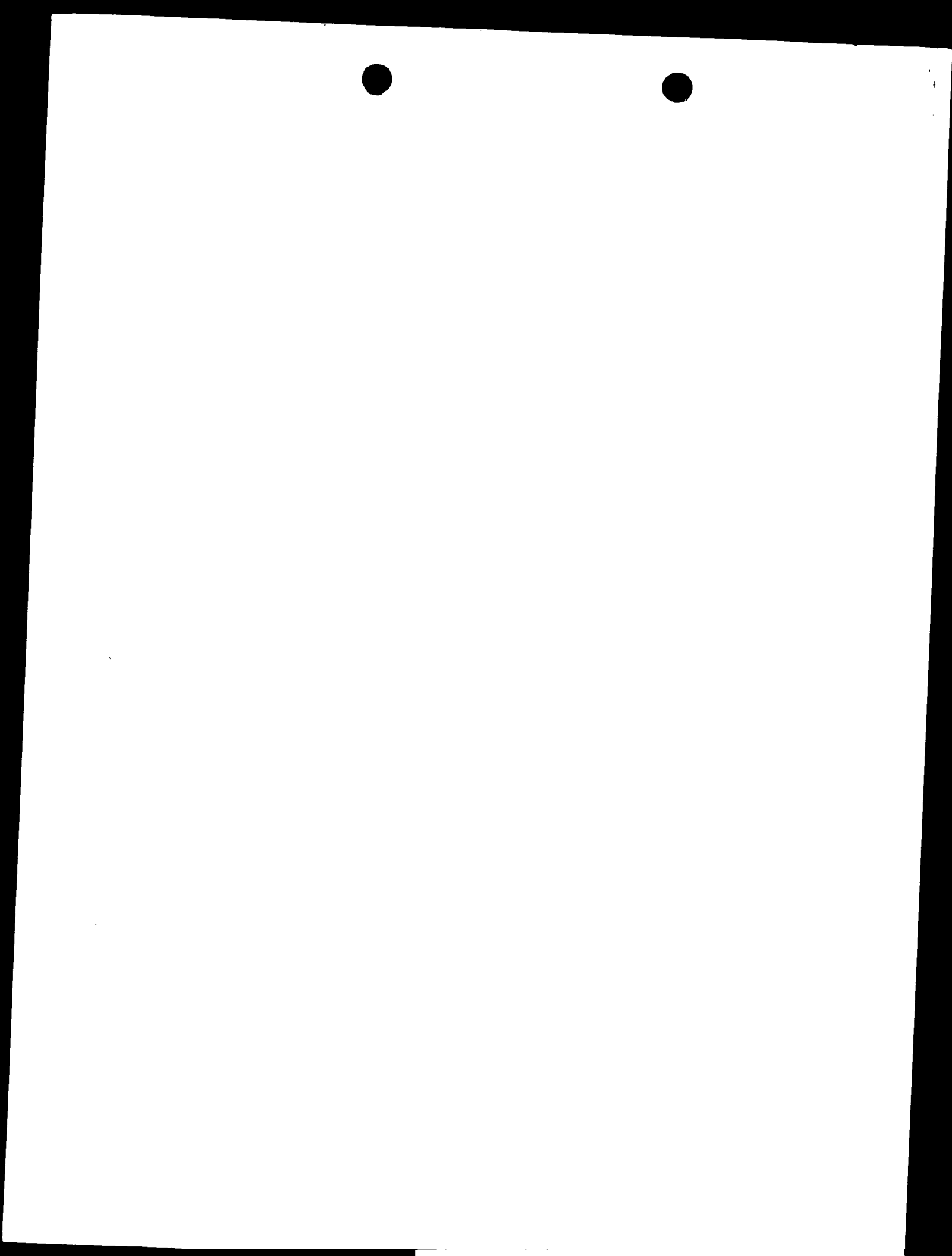


# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No

PCT/FR 98/02436

[illegible]



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 98/02436

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 680967 A	08-11-1995	FR 2719587 A	10-11-1995
		AP 558 A	07-11-1996
		AT 172203 T	15-10-1998
		AU 684027 B	27-11-1997
		AU 2449995 A	29-11-1995
		BG 100951 A	29-08-1997
		BR 9507700 A	19-08-1997
		CA 2189271 A	09-11-1995
		CN 1151746 A	11-06-1997
		CZ 9603214 A	13-08-1997
		DE 69505296 D	19-11-1998
		ES 2122472 T	16-12-1998
		FI 964395 A	31-10-1996
		WO 9529929 A	09-11-1995
		HU 75698 A	28-05-1997
		JP 8053489 A	27-02-1996
		LV 11739 A	20-04-1997
		LV 11739 B	20-08-1997
		NO 964654 A	04-11-1996
		NZ 285416 A	27-07-1997
EP 676409 A	11-10-1995	PL 317071 A	03-03-1997
		SI 680967 T	28-02-1999
		SK 140296 A	08-04-1998
		US 5635485 A	03-06-1997
		ZA 9503501 A	02-05-1996
		FR 2718450 A	13-10-1995
		AP 587 A	29-04-1997
		AU 684939 B	08-01-1998
		AU 2310795 A	30-10-1995
		BG 61916 B	30-09-1998
		BG 100150 A	28-06-1996
		BR 9506147 A	16-04-1996
		CA 2164638 A	19-10-1995
		CN 1126997 A	17-07-1996
		CZ 9503223 A	14-08-1996
		FI 955913 A	08-12-1995
		WO 9527720 A	19-10-1995
		HR 950217 A	31-08-1997
		HU 73772 A, B	30-09-1996
		JP 7278177 A	24-10-1995
		LV 11182 A	20-04-1996
		LV 11182 B	20-04-1997
		MD 663 F	31-01-1997
		NO 954942 A	07-02-1996
		NZ 284498 A	27-07-1997
		PL 311871 A	18-03-1996
		SK 154695 A	01-10-1996
		US 5656607 A	12-08-1997
		US 5760233 A	02-06-1998
		ZA 9502059 A	13-03-1996





Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 2478/PCT	<b>FOR FURTHER ACTION</b> See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/FR98/02436	International filing date (day/month/year) 16 November 1998 (16.11.98)	Priority date (day/month/year) 17 November 1997 (17.11.97)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K 31/70		RECEIVED
Applicant HOECHST MARION ROUSSEL		TECH. CENTER 1600/2900

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.

2. This REPORT consists of a total of 5 sheets, including this cover sheet.

☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of \_\_\_\_\_ sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability, citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 10 May 1999 (10.05.99)	Date of completion of this report 28 September 1999 (28.09.1999)
Name and mailing address of the IPEA/EP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.



# INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/FR98/02436

## I. Basis of the report

1. This report has been drawn on the basis of (Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to the report since they do not contain amendments.):

☐ the international application as originally filed.

☒ the description, pages 1-9, as originally filed,  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the demand,  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_,  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_.

☒ the claims, Nos. \_\_\_\_\_, as originally filed,  
 Nos. \_\_\_\_\_, as amended under Article 19,  
 Nos. \_\_\_\_\_, filed with the demand,  
 Nos. 1-7, filed with the letter of \_\_\_\_\_,  
 Nos. \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_.

☐ the drawings, sheets/fig \_\_\_\_\_, as originally filed,  
 sheets/fig \_\_\_\_\_, filed with the demand,  
 sheets/fig \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_,  
 sheets/fig \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_.

2. The amendments have resulted in the cancellation of:

☐ the description, pages \_\_\_\_\_

☐ the claims, Nos. \_\_\_\_\_

☐ the drawings, sheets/fig \_\_\_\_\_

3. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

4. Additional observations, if necessary:



# INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.  
PCT/FR 98/02436

## V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

### 1. Statement

Novelty (N)	Claims	1-7	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims	1-7	YES
	Claims		NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-7	YES
	Claims		NO

### 2. Citations and explanations

The documents cited in this communication are numbered according to the order in which they appear in the international search report.

D1: EP-A-0 680 967 (ROUSSEL-UCLAF) 8 November 1995, cited in the application

D2: EP-A-0 676 409 (ROUSSEL-UCLAF) 11 October 1995, cited in the application

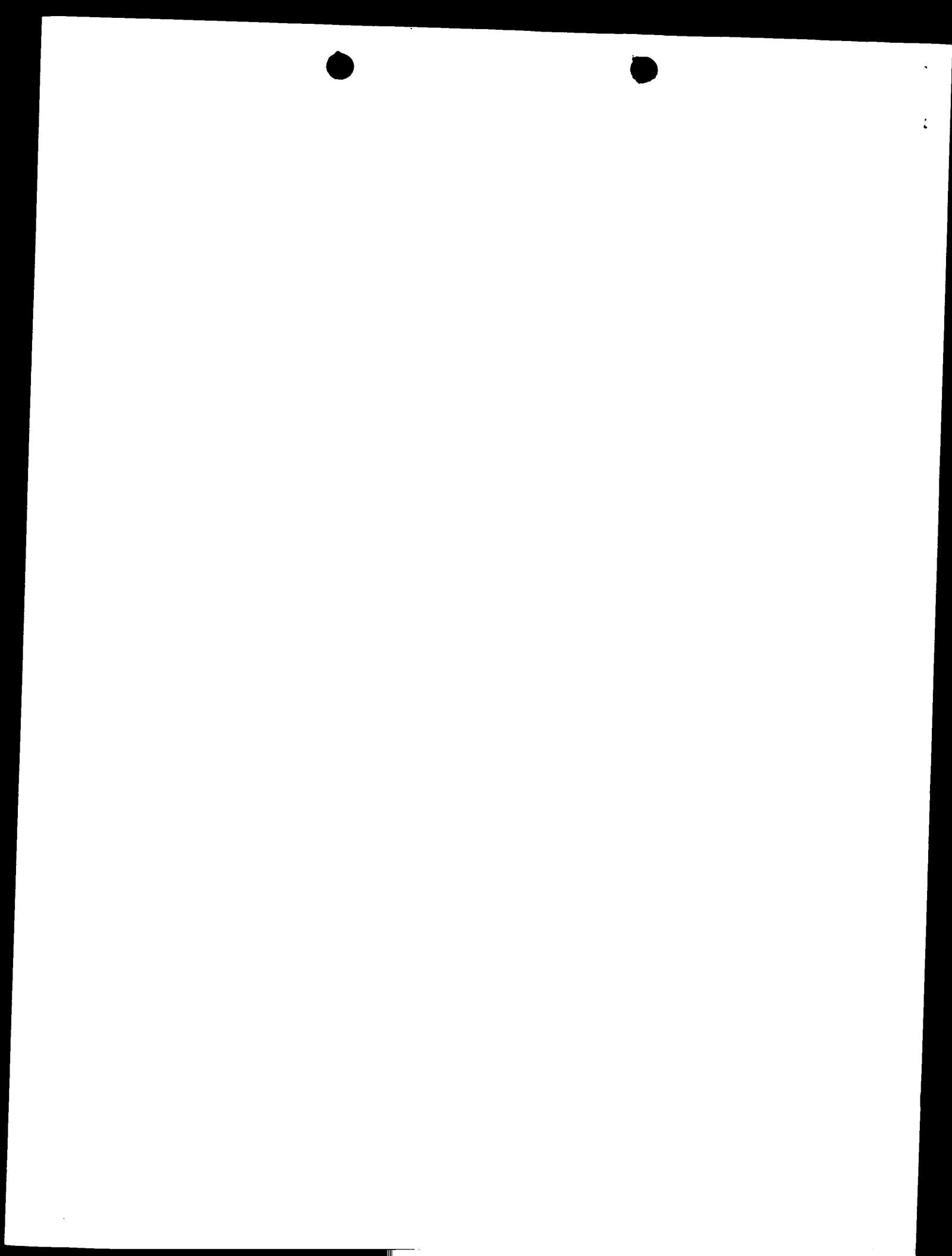
D3: H. JOHNSON ET AL.: 'Effects of some antibiotics on platelet function in vitro and in vivo'. THROMB. RES., vol. 11, no.2, 1977, pages 237-252, XP002068932

D4: S. CRONBERG ET AL.: 'Investigation of antimicrobial drugs on platelet aggregation in vitro and ex vivo'. FOLIA HAEMATOL., vol. 111, no. 6, 1984, pages 725-734, XP002068933

#### I.

The subject matter of Claim 1 is novel (PCT Article 33(2)). D1 and D2 do not describe the use of said ketolides for the prevention of thrombotic complications. D1 (page 6, line 25) and D2 (page 5, lines 33 to 34) relate to their use as antibiotics.

This also applies to the dependent claims.



**INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT**

International application No.

PCT/FR 98/02436

II.

The technical problem that the subject matter of Claim 1 aims to solve is to provide a pharmaceutical composition designed for treating arterial thrombotic complications linked to atherosclerosis.

The prior art does not give any indication relating to such a use of ketolides. D3 and D4 relate to antibiotics (D3 and D4 relate to antibiotics from the penicillin family, in particular erythromycin), but the main intention of these two documents is, first and foremost, to limit the negative effects resulting from a treatment of antibiotics.

Therefore, the desired therapeutic effect, described by means of the subject matter of the present application, is considered to be unexpected in relation to the prior art. The subject matter of Claim 1 involves an inventive step (PCT Article 33(3)).

There is no uniform criteria in the States parties to the PCT for assessing the industrial applicability of Claims 1 to 17. Patentability can also depend on the wording of the claims. The European Patent Office, for example, does not recognize industrial applicability of claims to the use of

claims to the first use of a known compound in a medical treatment or to the use of such a compound in the manufacture of a drug for a new medical treatment.





# TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

## PCT

### RAPPORT D'EXAMEN PRELIMINAIRE INTERNATIONAL

(article 36 et règle 70 du PCT)

REC'D 30 SEP 1999

WIPO PCT



Référence du dossier du déposant ou du mandataire 2478/PCT	<b>POUR SUITE A DONNER</b> voir la notification de transmission du rapport d'examen préliminaire international (formulaire PCT/IPEA/416)	
Demande internationale n° PCT/FR98/02436	Date du dépôt international (jour/mois/année) 16/11/1998	Date de priorité (jour/mois/année) 17/11/1997
Classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois classification nationale et CIB A61K31/70		
Déposant HOECHST MARION ROUSSEL et al.		

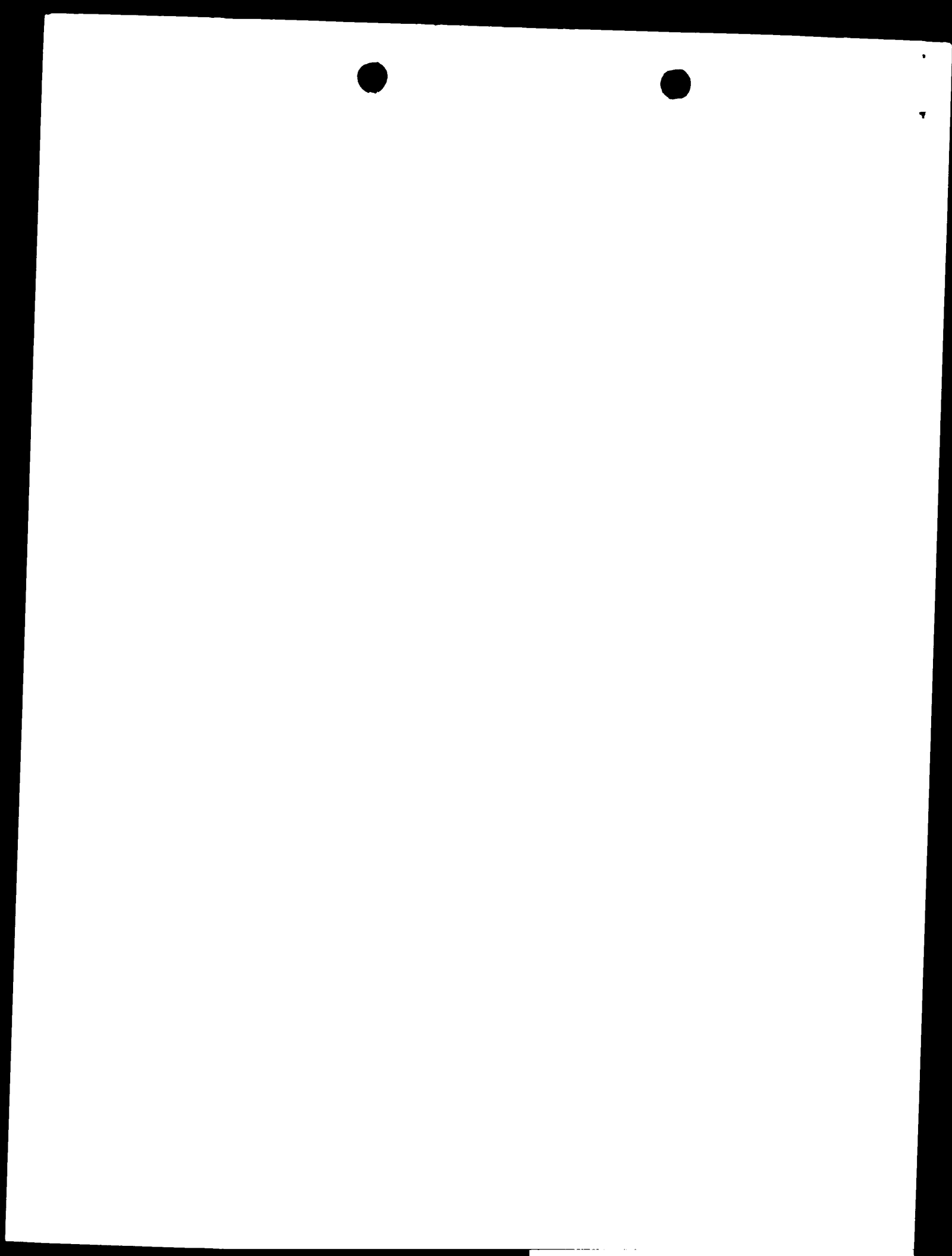
1. Le présent rapport d'examen préliminaire international, établi par l'administration chargée de l'examen préliminaire international, est transmis au déposant conformément à l'article 36.
2. Ce RAPPORT comprend 5 feuilles, y compris la présente feuille de couverture.
  - ☐ Il est accompagné d'ANNEXES, c'est-à-dire de feuilles de la description, des revendications ou des dessins qui ont été modifiées et qui servent de base au présent rapport ou de feuilles contenant des rectifications faites auprès de l'administration chargée de l'examen préliminaire international (voir la règle 70.16 et l'instruction 607 des Instructions administratives du PCT).

Ces annexes comprennent feuilles.

3. Le présent rapport contient des indications relatives aux points suivants:

- ☒ Base du rapport
- II ☐ Priorité
- III ☐ Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle
- IV ☐ Absence d'unité de l'invention
- V ☒ Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration
- VI ☐ Certains documents cités
- VII ☐ Irrégularités dans la demande internationale
- VIII ☐ Observations relatives à la demande internationale

Date de présentation de la demande d'examen préliminaire internationale 10/05/1999	Date d'achèvement du présent rapport 10/09/99
Nom et adresse postale de l'administration chargée de l'examen préliminaire international:  Office européen des brevets D-80298 Munich Tél. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Fonctionnaire autorisé Baumgärtner, H N° de téléphone +49 89 2399 8480 



**RAPPORT D'EXAMEN  
PRELIMINAIRE INTERNATIONAL**

Demande internationale n° PCT/FR98/02436

**I. Base du rapport**

1. Ce rapport a été rédigé sur la base des éléments ci-après (les feuilles de remplacement qui ont été remises à l'office récepteur en réponse à une invitation faite conformément à l'article 14 sont considérées, dans le présent rapport, comme "initialement déposées" et ne sont pas jointes en annexe au rapport puisqu'elles ne contiennent pas de modifications.) :

**Description, pages:**

1-9 version initiale

**Revendications, N°:**

1-7 version initiale

2. Les modifications ont entraîné l'annulation :

- ☐ de la description, pages :  
☐ des revendications, n°s :  
☐ des dessins, feuilles :

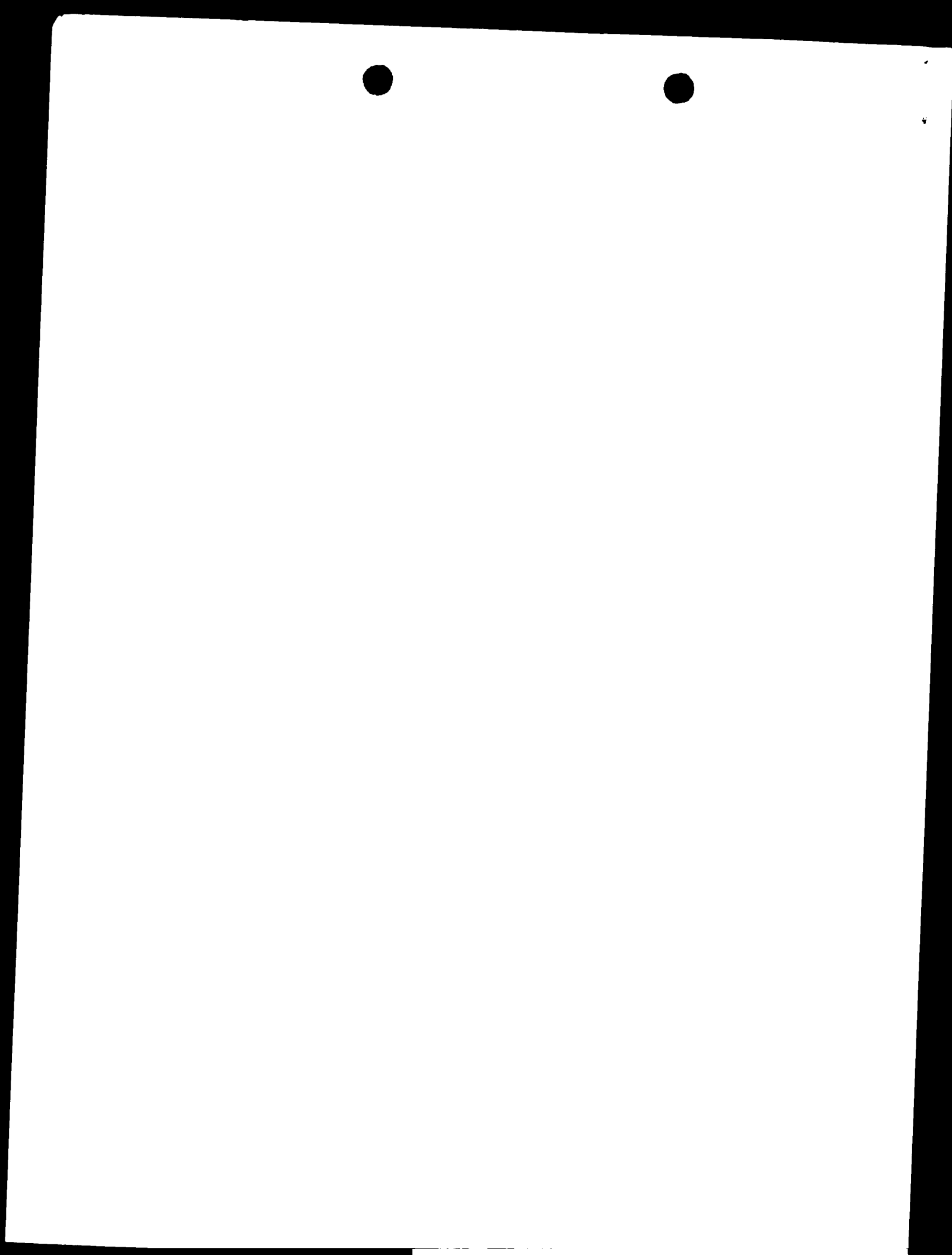
3. ☐ Le présent rapport a été formulé abstraction faite (de certaines) des modifications, qui ont été considérées comme allant au-delà de l'exposé de l'invention tel qu'il a été déposé, comme il est indiqué ci-après (règle 70.2(c)) :

4. Observations complémentaires, le cas échéant :

**V. Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration**

**1. Déclaration**

Nouveauté	Oui : Revendications 1-7 Non : Revendications
Activité inventive	Oui : Revendications 1-7 Non : Revendications
Possibilité d'application industrielle	Oui : Revendications 1-7 Non : Revendications



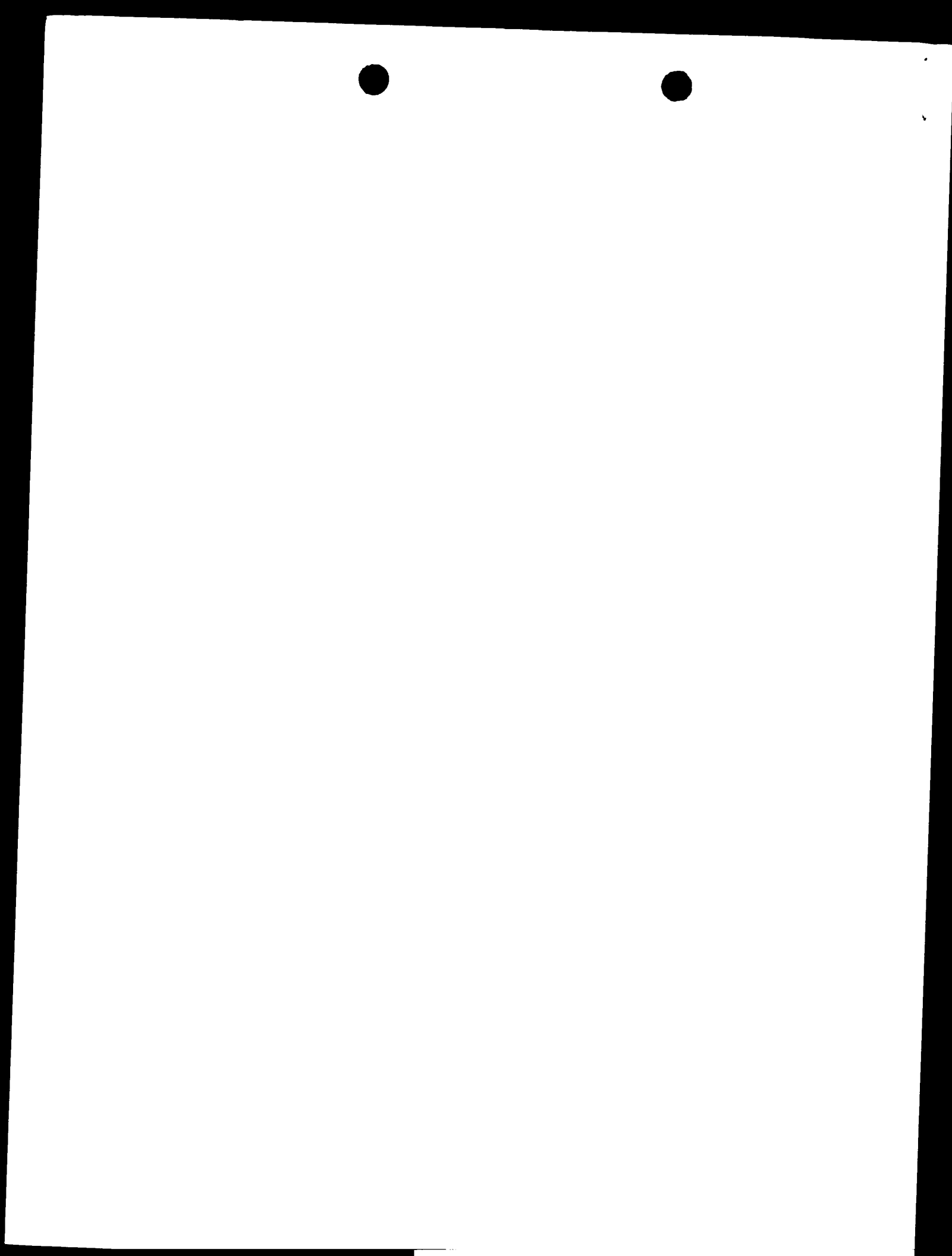
**RAPPORT D'EXAMEN  
PRELIMINAIRE INTERNATIONAL**

---

Demande internationale n° PCT/FR98/02436

2. Citations et explications

**voir feuille séparée**



**RAPPORT D'EXAMEN**

**PRELIMINAIRE INTERNATIONAL - FEUILLE SEPARÉE**

Demande internationale n° PCT/FR98/02436

**Concernant le point V**

**Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration**

Les documents cités dans cette communication sont numérotés selon leur ordre d'apparition dans le Rapport de Recherche International.

- D1: EP-A-0 680 967 (ROUSSEL-UCLAF) 8 novembre 1995 cité dans la demande
- D2: EP-A-0 676 409 (ROUSSEL-UCLAF) 11 octobre 1995 cité dans la demande
- D3: H. JOHANSSON ET AL.: 'Effects of some antibiotics on platelet function in vitro and in vivo.' THROMB. RES., vol. 11, no. 2, 1977, pages 237-252, XP002068932
- D4: S. CRONBERG ET AL.: 'Investigations on the effect of antimicrobial drugs on platelet aggregation in vitro and ex vivo.' FOLIA HAEMATOL., vol. 111, no. 6, 1984, pages 725-734, XP002068933

I.  
L'objet de la revendication 1 est nouveau (Art. 33(2) PCT). D1 et D2 ne décrivent pas l'utilisation desdits kétolides pour la prévention des complications thrombotiques. D1 (p.6/l.25) et D2 (p.5/l.33-34) concernent leur utilisation en tant qu'antibiotiques. Ceci s'applique également aux revendications dépendantes.

II.  
Le problème technique que l'objet de la revendication 1 se propose de résoudre consiste à fournir une composition pharmaceutique destinée au traitement des complications thrombotiques artérielles liées à l'athérosclérose. L'art antérieur ne donne aucune indication concernant un tel usage pour les kétolides. D3 et D4 visent des antibiotiques (de la famille des pénicillines pour D3 et D4 mentionne notamment l'érythromycine), mais l'intention principale de ces deux documents est tout d'abord de limiter les effets négatifs résultant d'un traitement aux antibiotiques.

L'effet thérapeutique visé décrit par l'objet de la demande présente est, par conséquent, jugé comme inattendu en regard de l'état de la technique. L'objet de la revendication 1 implique une activité inventive (Art. 33(3) PCT).





**RAPPORT D'EXAMEN**

Demande internationale n° PCT/FR98/02436

**PRELIMINAIRE INTERNATIONAL - FEUILLE SEPARÉE**

---

Il n'existe pas de critère unifié dans les Etats parties au PCT pour déterminer si les revendications 1-7 sont susceptibles d'application industrielle. La brevetabilité peut aussi dépendre de la manière dont les revendications ont été formulées. Ainsi, l'Office européen des brevets ne considère pas comme susceptible d'application industrielle l'objet de revendications d'utilisation d'un composé à des fins médicales. Par contre, peuvent être acceptées des revendications relatives à un composé connu, pour une première utilisation à des fins médicales ainsi que des revendications relatives à l'utilisation d'un tel composé dans la fabrication d'un médicament en vue d'un nouveau traitement médical.

